ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

BOLETIN

1992

500 AÑOS DEL DESCUBRIMIENTO DE AMERICA



VOL. 84 • NUM. 1
ENERO 1992

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

BOLETIN



OFICINAS ADMINISTRATIVAS

Asociación Médica de Puerto Rico
Ave. Fernández Juncos Núm. 1305 - Apartado 9387
Santurce, Puerto Rico 00908 · (809) 721-6969

SUBSCRIPCIONES Y ANUNCIOS

Asociación Médica de Puerto Rico
Apartado 9387, Santurce, P.R. 00908 · (809) 721-6969

Publicación mensual $40 anuales. El Boletín se distribuye a todos los miembros de la Asociación Médica de Puerto Rico como parte de su cuota anual.
Todo anuncio que se publique en el Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico deberá cumplir con las normas establecidas por la Asociación Médica de Puerto Rico y la Asociación Médica Americana.
La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por los productos o servicios anunciados. La publicación de los mismos no necesariamente implica el endoso de la Asociación Médica de Puerto Rico.
Todo anuncio para ser publicado debe reunir las normas establecidas por la publicación. Todo material debe entregarse listo para la imprenta y con sesenta días con anterioridad a su publicación. La AMPR no se hará responsable por material y/o artículos que no cumplan con estos requisitos.

U.S.A. Advertising Representative
State Medical Journal Advt. Bureau
711 South Blvd. Oak Park, Illinois, 60302

Todo artículo recibido y/o publicado está sujeto a las normas y reglamentos de la Asociación Médica de Puerto Rico. Ningún artículo que haya sido previamente publicado será aceptado para esta publicación. La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por las opiniones expresadas o puntos de vista vertidos por los autores, a menos que esta opinión esté claramente expresada y/o definida dentro del contexto del artículo.

Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico is published monthly for $40.00 per year by Asociación Médica de Puerto Rico. 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. 9387, Santurce, P.R. 00908.
"POSTMASTER" Send address changes to Boletín Asociación Médica de Puerto Rico, 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. Box 9387, Santurce, P.R. 00908
Second Class postage paid at San Juan, Puerto Rico.

USPS-060000

Catalogado en Cumulative Index e Index Medicus.
Listed in Cumulative Index and Index Medicus.

Contenido





JUNTA DE DIRECTORES

PRESIDENTES DE DISTRITOS Y CONSEJOS

PRESIDENTE DE SECCIONES

Columna del Editor
Editors Colum

Tras 499 años de introducida la medicina europea en América, a través de Puerto Rico en 1493, celebramos en el Nuevo y en el Viejo Mundo el Quinto Centenario del descubrimiento de América por el Almirante Don Cristóbal Colón. Nuestra Asociación Médica de Puerto Rico, y el Boletín, en los próximos dos años habrán de conmemorar esta gesta con diversas actividades y publicaciones.

No es hasta el segundo viaje de Colón en que viaja un médico titulado a América, el Dr. Alvarez Chanca, quien introduce la medicina universal en el continente a través de nuestra isla y los otros lugares que visita. El Dr. José M. Torres Gómez, gran amante de nuestra historia y excelente colaborador de nuestra revista, nos presenta un editorial sobre tan importante acontecimiento, que no dudamos despertará el interés y la curiosidad de nuestros lectores hacia la figura del Dr. Alvarez Chanca a quien ya hace unos años le fue dedicada la edificación de nuestra Asociación.

En noviembre de este año se celebrará en Puerto Rico el Primer Congreso Iberoamericano de Historia de la Medicina, coauspiciado por el Colegio de Médicos de Madrid y nuestra Asociación Médica de P.R. dedicado al Dr. Alvarez Chanca. El comité organizador del mismo es presidido por el Dr. Francisco Veray.

Nuestro Boletín interesa publicar artículos científicos, médicos u otros de interés, en forma de fascímil, de nuestros ilustres galenos de siglos pasados, por lo que solicitamos a los estudiosos, descendientes y familiares que nos sometan copias de artículos de interés para nuestros lectores y para la historia médica del país.

Esta edición de nuestro Boletín es dedicada a los Dres. Lorenzo Galindo Merino y Arturo Carrión Pacheco, maestros de maestros a quienes recientemente la Universidad Central del Caribe les hiciera un recordatorio especial dedicado al primero un aula del recien inaugurado Edificio de Ciencias Biomédicas de su facultad de Medicina, y la Dr. Carrión Pacheco la dedicación de su Biblioteca y Centro de recursos para el Aprendizaje.

Comienzan en esta edición dos nuevas secciones en nuestra revista. Una dedicada a conferencias destacadas en nuestra asociación que serán presentadas en la misma forma en que fueron presentadas por los conferenciantes invitados. La otra, no menos importante, constituye una nueva sección dedicada a la Medicina de Tranfusiones coordinada por el Dr. Román Vélez, quien nos ofrecerá cada dos meses material relacionado con tranfusiones, banco de sangre, revisión de casos, etc.

El Profesor Jesús López Varela, de la Universidad Autónoma y de la Clínica de la Concepción en Madrid, nos brinda la problemática social del envejecimiento en la Madre Patria, datos que bien pueden ser extrapolados a nuestro país. La Dra. Annette Ramírez de Arellano nos presenta datos sobre la mortalidad de nuestros envejecientes.

El resto de los artículos bien podrían clasificarse como de infecciosas al incluir un excelente trabajo sobre bulas pulmonares por el Dr. J. Ramírez Rivera, uno sobre histoplasmosis y otro sobre los nuevos macrólidos por el Dr. C. Ramírez Ronda y sus colaboradores.

Confiamos que el contenido de esta edición sea del agrado de nuestros lectores. Agradeceremos comentarios, cartas al editor al igual que artículos originales. Nos interesan datos sobre las universidades en las que se han formado nuestros médicos de las cuales nos pueden enviar fotografías y editoriales sobre las mismas.

Nuestra edición de febrero será dedicada a la Universidad de Salamanca cuya función educativa comenzó en el siglo X, contribuyendo ésta a formar la base de la mayor parte de las universidades de latinoamérica.

Adolfo Pérez-Comas, M.D., Ph.D.

Nuestra Portada
Our Cover



Réplicas de la Caravelas de Colón, la Santa María, la Pinta y la Niña en aguas de Puerto Rico. Estas naves partieron, al igual que las originales del Puerto Palos de la Frontera.

Foto cortesía Comisión Puertorriqueña del Quinto Centenario del Descubrimiento de América y de Puerto Rico.

Editorial

Dr. Diego Alvarez Chanca Introducer of Universal Medicine in America

Es de esperar que en los aniversarios del descubrimiento de Puerto Rico, se recuerde la figura histórica del médico sevillano Diego Alvarez Chanca ya que él estuvo íntimamente ligado a tan magno suceso. El Dr. Chanca fue escogido por la Reina Isabel (La Católica) para acompañar al Almirante del Mar y Océano Cristóbal Colón en su segundo viaje al Nuevo Mundo. Fue en este viaje que Puerto Rico se descubrió y fue el Dr. Chanca quien lo describió en su famosa carta al Cabildo de Sevilla. No es de extrañar que allí la enviara pues él fue miembro de ese cabildo.

El primer viaje del Descubridor, aunque épico, se podría calificar como aventura si se tiene en cuenta que la tripulación de las tres naves Santa María, Pinta y Niña se componía, principalmente, de aventureros. Pero desde el punto de vista *colonizador*, es la segunda expedición la importante. La Reina Isabel, mujer de gran visión, comprendió lo que este viaje significaba para España y dedicó todo su interés y esfuerzo para que sus componentes fueran gente de talla, profesionales de calidad, gente en las que se podía depender para establecer, en forma ordenada, un poblado. Por eso es que escoge al Dr. Chanca y delega en él su representación en el campo de la medicina. Ya era conocido en la Corte, había tratado a los Reyes y a la Princesa Isabel, era graduado de Salamanca (o de Valladolid), y gozaba, en aquel tiempo, de amplios conocimientos en la medicina y en las ciencias. Debido a estas razones, se considera al Dr. Chanca el primer médico en venir a ejercer la profesión en el Nuevo Mundo. Fue el primer hombre de ciencias en pisar nuestro suelo y en describirlo, al ocupar él también el cargo de escribano oficial abordo.

En el primer viaje vinieron con Colón tres personas que estaban relacionadas con la medicina pero no eran médicos con título. En la Santa María venía el maestre Juan Sánchez (cirujano); en la Pinta el maestre Diego ("acaso boticario"),[1] y en la Niña el maestre Alonso de Moguer (físico) Puede que haya sido algo providencial, pero el hecho es que, de acuerdo a lo escrito, no hubo enfermos en ese viaje.

Debo intercalar aquí que no es de extrañar que la Reina se interesara tanto en que la medicina se organizara adecuadamente desde el primer instante. Debemos recordar que fue España la primera en hacerlo, no sólo en el Nuevo Mundo, sino también en Europa.

El informe que el Dr. Chanca envió al Cabildo de Sevilla, al cual ya hemos aludido, "explica como todo un honrado y noble médico de la Corte de España se arriesgó en una flota compuesta de frágiles navíos en busca de lo desconocido".[2] Bien dice el historiador Paniagua que el Dr. Chanca, al partir con Colón en 1493, dejaba en Sevilla patria, familia y hacienda.[3] Durante este viaje (contrario al primero), fueron muchos los que se enfermaron y Chanca atendió. Más tarde, ya en la isla La Española, también trató a colonos y a indios, y hasta al mismo Colón.

Pero ¿quién era el Dr. Alvarez Chanca? De hecho, su vida está sumida en el mayor desconocimiento y son pocos los datos que se pueden encontrar dispersos por los archivos y bibliotecas. Sí se sabe que nació en Sevilla, España, pero se desconoce la fecha. Hay documentación que señala que para el 1481 ya se encontraba Alvarez Chanca en el entorno de Alfonso V, Rey de Portugal. Dice el ingeniero Aurelio Tió en su libro (publicación de la Asociación Médica de Puerto Rico), que el Dr. Chanca demostró "poseer cualidades de observador minucioso unido a un interés científico extraordinario, transmitiendo en su famosa carta a Sevilla el primer documento sobre la geografía, flora, fauna, teogonía y etnología del Nuevo Mundo. Es por ese medio que me ha llegado la información biológica más completa del segundo viaje de descubrimiento."[2]

Es en esta carta también donde el distinguido historiador Tió encuentra la evidencia que apoya su tesis, hoy aceptada por otras autoridades en la materia, de que el puerto del primer desembarco en Puerto Rico fue la bahía de Añasco.

Chanca llegó a ser un distinguido médico palaciego que trató reyes y princesas tanto en España como en Portugal. Al parecer, con anterioridad al viaje, su posición en la Corte era muy desahogada. En un Memorial enviado a la Corona de España sobre el segundo viaje, Cristóbal Colón elogia el trabajo del Dr. Chanca asegurando que ganaba más en Sevilla con menos trabajos y sufrimientos. Reaccionando a este Memorial, los Reyes Católicos expidieron una cédula para el Dr. Chanca pidiéndole que continúe al servicio de ellos y de Colón, que "por ello vos quedaremos en cargo para vos facer mercedes".[3]

Se conocen tres libros sobre temas médicos de los cuales fue autor. El Dr. Paniagua los comenta en el suyo.[3] Parece que los escribió después de su regreso a España (1501). Ocho años vivió en la Española sufriendo vicisitudes pero tratando enfermos. Tampoco se sabe la fecha de su muerte. Algunos datos sugieren que murió en su ciudad natal en el año 1515.

No debo terminar esta corta relación sobre el Dr. Chanca sin antes referirme a la iniciativa que tuvo la

Asociación Médica de Puerto Rico en renovar el interés por este colega sevillano, figura que había sido casi olvidada aún en la Madre Patria. El Dr. Salvador Arana Soto, presidente del Comité de Historia de dicha Asociación, en una conferencia pronunciada en la Casa de España en octubre de 1959,[1] lanzó la idea de promover el recuerdo del médico sevillano. Esta idea la recogió dicho Comité en 1962 y tomó cuerpo en 1963 al celebrarse el Día del Médico durante la presidencia del Dr. José S. Licha. Todo esto culminó en 1966, cuando tuvo lugar un brillante acto de homenaje tributado por la clase médica de Puerto Rico a su remoto y fugaz precursor. Este homenaje fue expresado en varios discursos y en una conferencia del profesor Pedro Laín Entralgo (invitado especial para dicha actividad), miembro de tres Academias Españolas: de la Medicina, de la Historia, y de la Lengua. Este homenaje se perpetuó en dos realizaciones: 1) colocación y develación de un monumento de piedra y bronce frente a la sede de la Asociación Médica que fue donado por la Asociación Puertorriqueña de Graduados de Universidades Españolas presidiéndola entonces el Dr. Rafael Criado, y 2) un libro de 450 páginas titulado "El Dr. Diego Alvarez Chanca (Estudio biográfico)", obra del historiador puertorriqueño, ingeniero Aurelio Tió.

El Comité Especial del municipio de San Juan creado para darle Nombre a sus Calles y Urbanizaciones, decidió que la calle de la Urbanización Hipódromo llevara el nombre del Dr. Chanca. Sin embargo, yo no recuerdo que tal decisión se materializara. Ofrezco esta información para que el presente Comité de Historia de nuestra Asociación la haga suya y la convierta en un proyecto a lograrse.

Bibliografía

1. **Arana Soto S.** Los Médicos en el Descubrimiento del Mundo Nuevo y el Homenaje al Dr. Chanca. Editorial Aldecoa, Burgos, España, 1967.
2. **Tió A.** Dr. Diego Alvarez Chanca (estudio biográfico). Editorial M. Pareja, Barcelona, España, 1966
3. **Paniagua JA.** El Dr. Chanca y su Obra Médica. Ediciones Cultura Hispánica, Madrid, España, 1977

José M. Torres-Gómez, M.D.
Noviembre 1991

El Dolor Post Operatorio y El Futuro

"Le douleur est l' inseparable compagne d' une operation"

Velpeau (1839), Profesor de Cirugía, Universidad de París.

El dolor es el aviso de la naturaleza al organismo para indicarle algo anormal está pasando en el área de su origen y/o sensación.

No existe operación alguna que no produzca incomodidad o dolor en virtud del daño que han sufrido los tejidos como resultado del acto quirúrgico o por el daño causado por la enfermedad que lo origina.

Es asombroso sin embargo la variedad que existe entre distintas personas en su reacción emocional hacia el daño sufrido por la operación o la enfermedad.

Con frecuencia no es fácil explicar las diferencias encontradas. El estado emocional, su preparación y su actitud contribuyen mucho al grado de severidad expresada por la reacción al dolor.

Una actitud positiva tiende a preparar mejor al paciente y a disminuir la severidad de su reacción. De ahí la importancia de la preparación psicológica de todo paciente por parte de su médico de cabecera y/o su anestesiólogo.

Tradicionalmente se ha acostumbrado administrar drogas analgésicas por vía oral, intravenosa o intramuscular para controlar el dolor post operatorio. Los resultados no siempre son satisfactorios por el temor existente tanto por médicos como por enfermeras, a una reacción adversa, una sobredósis o a la adicción.

En los últimos años han surgido nuevas alternativas para el control efectivo del dolor post operatorio.

El uso de narcóticos por vía epidural o espinal utilizados durante o después de la operación ha hecho posible reducir significativamente la sensación de dolor post operatorio. Así también la administración de analgésicos por vía intravenosa y regulados por el mismo paciente (PCA) reduce la ansiedad que produce el temor a sufrir de dolor y la cantidad de analgésicos necesarios y los riesgos que esto acompaña.

Podemos ya ir anticipando que en la misma forma hoy en día los pacientes no sufren dolor durante la operación, en el futuro cercano tampoco lo sufrirán después de la operación.

Contrario a lo expresado por Velpau, famoso cirujano frances, pocos años antes del descubrimiento del éter en 1842, viz., *El dolor es el eterno acompañante de toda operación"*, en un futuro cercano podremos decir que el dolor no será el eterno acompañante *después* de toda operación.

Miguel Colón-Morales, M.D.
Director
Departamento de Anestesiología
Hospital del Maestro
Hato Rey, P.R.

In Memoriam*
Dr. Lorenzo Galindo Merino

Manuel A. De Jesús, M.D.**

"Es un gran honor para mí el que se me haya concedido el privilegio de hacer la semblanza del ilustre médico y amigo, a quien se rinde homenaje hoy al dedicársele esta sala de estudios. Fue en este recinto en donde nuestro amigo fungió como profesor emérito y director del Departamento de Patología en el ocaso de su vida. Confío en que ustedes comprenderán la difícil tarea de reseñar en tan corto tiempo la existencia fructífera de nuestro ilustre profesor.

Hace su entrada a este mundo el día 3 de junio de 1921, en Barcelona, España. Es allí donde pasa los años de su niñez y juventud. Es parte dolorosa de su formación la guerra civil española. En ésta siente de cerca el horror que representa una guerra civil, en la cual el enemigo puede ser tu mejor amigo, tu familiar cercano y hasta tu hermano de sangre. No nos consta el efecto que este doloroso episodio pudo haber tenido en su formación, pero sí sabemos del efecto que tuvo en sus estudios y sobre lo cual él mismo nos informase.

Realiza sus estudios de medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Barcelona. Ocurre esto al finalizar la guerra civil, y siente el efecto de los desajustes de medios y de personas que afectan esta época en la vida de España, desajustes que se reflejan en la Universidad y sus programas de estudios.

Al finalizar sus estudios, y por cosas que el destino le deparó, realiza su primer viaje a esta isla caribeña en el 1946, con el propósito de atender asuntos relacionados a unos bienes que heredase su familia de un familiar fallecido en Puerto Rico. Esta corta visita fue lo suficiente para que Puerto Rico cautivase su imaginación y cariño. Regresa pues a Puerto Rico a realizar un internado rotatorio en el Hospital de Distrito de Fajardo. Es durante este internado que se despierta en él el interés por la Anatomía Patológica, especialidad de la medicina que se constituiría en la pasión de su vida profesional. Nos relató que fue durante este internado, que al descubrir la ignorancia que tenía sobre la materia, se propuso a seguir estudios más avanzados en esta rama de la medicina, la anatomía patológica.

Prosigue estos estudios como residente de patología en la Escuela de Medicina Tropical, bajo la tutela del Dr. Enrique Koppisch. Inicia en esta forma el proceso de formación que lo habrá de llevar a hacer de esta rama de la medicina su especialidad definitiva y convertirse en ésta en un maestro ejemplar. Nos informó sobre el gran impacto que tuvieron en su vida profesional los doctores Enrique Koppisch y Thomas Peery, este último director del Departamento de Patología de la Universidad de George Washington, donde realizó estudios postgraduados.

Afianza sus raíces en Borinquen al caer preso del encanto de una bella mujer puertorriqueña, Pura Natalia Pérez Martínez, con quien contrae matrimonio el día 25 de junio de 1951. Fruto de esta unión son tres hijas, Puri, Muni y Annie, y un hijo, Lorenzo (Tito), quien hace honor a su progenitor al seguir sus pasos en la medicina, y específicamente en la Patología.

Su vida fue una llena de logros, y su pasión por la enseñanza le ha forjado un sitial de honor en nuestra especialidad, y en el corazón de sus numerosos discípulos. Tras veinte años de intensa y efectiva labor en Puerto Rico, todos como miembro de la facultad de la Escuela de

*Leída en la dedicación del Aula Doctor Lorenzo Galindo Merino en el recién inaugurado Edificio de Ciencias Biomédicas de la Universidad Central del Caribe en los predios del Hospital Universitario Ramón Ruiz Arnau en Bayamón.

**Patólogo del Hospital Auxilio Mutuo y Catedrático de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Central del Caribe.

Medicina de la Universidad de Puerto Rico, responde al reclamo de su patria. Y en el año 1969 se incorpora a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, con el propósito de establecer un departamento de Patología en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, que a la vez de proveer un servicio asistencial, además contribuyese a la docencia de la Facultad de Medicina.

Por los siguientes 16 años laboró incansablemente en la organización y desarrollo de este departamento de Patología, el cual hoy es orgullo de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, y de toda España. El afán de crear un departamento de Patología, en donde la docencia, la investigación y el servicio asistencial fuesen de excelencia, no solo requirió de todo su talento y esfuerzo, sino que probó su tenacidad y entereza de carácter, al enfrentar, según nos relató, momentos de desaliento e innumerables sinsabores. El incorporar conceptos, que en aquellos momentos eran extraños dentro del medioambiente de la práctica médica allí, tales como el requerimiento de que todo tejido removido en las salas de operaciones debía ser enviado al Laboratorio de Patología para examen, conferencias de mortalidad y otras actividades de garantía de calidad, que para nosotros son rutinarias, fueron fuente de resistencias y resentimientos, que de no haber sido por su valentía y firmeza de propósitos, hubiesen privado al Hospital y a la Facultad de Medicina del excelente servicio y docencia de que hoy disfrutan.

Considerando que su misión estaba cumplida, regresa a su tierra adoptiva, Puerto Rico, en el año 1985, a dirigir el Departamento de Patología de este recinto que hoy le honra. Le vimos con el mismo entusiasmo de siempre, empeñado en seguir abriendo brechas y fortalecer el desarrollo de la Patología, no solo dentro del Recinto, sino que también en la comunidad médica. Fue este entusiasmo y su imaginación fecunda lo que le llevó a fundar el grupo de actividades denominado "Club de Patología" con participación abierta a todos los patólogos de Puerto Rico.

Mas los embates de la enfermedad que eventualmente cegaría su vida, lo motiva a regresar a su ciudad natal, donde tras muchos meses de sufrimientos corporales rinde su jornada terrenal el 27 de marzo de 1989. Una jornada marcada por una gran dedicación a la enseñanza, que le produjo grandes satisfacciones así como numerosas distinciones y honores, entre éstos la elección a la Real Academia de Medicina de España en el año 1983, la designación de Patólogo Emérito del Hospital de las Fuerzas Armadas en Puerto Rico, Profesor Emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Caribe, Consultor de la Organización Mundial de la Salud, y el honor póstumo que hoy le tributa esta Facultad.

Esto, a grandes rasgos es un resumen abreviado de la vida ilustre de este insigne profesor, maestro de maestros, español por nacimiento, puertorriqueño por elección y adopción, magnífico amigo, mejor ser humano, el Doctor Lorenzo Galindo Merino.

Gracias."

Semblanza Del Dr. Arturo L. Carrión Pacheco*

Raúl A. Marcial-Rojas, M.D., J.D.**

Hoy culmina una etapa más en el desarrollo de la Universidad Central del Caribe y en nuestro empeño por dotar a Puerto Rico con un Centro Médico Académico. Solo una Escuela de Medicina y un Centro Médico Académico conectado con ésta, pueden aunar, en un mismo escenario, las funciones de servicio al paciente, docencia pre y post graduada en las profesiones de la salud y la investigación. Cada una de estas funciones fortalece a las otras dos. El desarrollo de estos recursos a niveles de excelencia es una manera de contribuir a la comunidad. Esta responsabilidad social es parte vital, zapata y puntal, de la visión y misión de la Universidad Central del Caribe en nuestro desideratum de proveer a Puerto Rico en general, y a la Región Noreste de Salud en particular, de los mejores servicios de salud posibles dentro de nuestras realidades sociales y económicas. Ofrezco a ustedes la primicia que acabamos de ser notificados por las autoridades acreditadoras que el programa de adiestramiento médico postgraduado de Medicina de Familia para la Región Noreste de Salud, auspiciado por la Universidad Central del Caribe, ha recibido la acreditación de los organismos pertinentes de la Asociación Médica Americana para comenzar el próximo 1ro. de julio de 1991. Representa esto un paso seminal hacia nuestra meta de crear un modelo de integración docente-asistencial de educación en las profesiones de la salud dentro de los once municipios que componen la Región Noreste de Salud.

Todo esto que hoy nos llena de júbilo y satisfacción ha sido posible por una labor de conjunto, muy ardua, de todos: desde los miembros de nuestra Junta de Síndicos, la administración, la facultad médica, el personal no docente y nuestros estudiantes. A todos ellos debemos agradecer lo logrado. Debemos resaltar que nada de lo logrado hubiese sido posible sin la cooperación recibida durante los últimos siete años de parte del Departamento de Salud de Puerto Rico y, sobre todo, del personal del Hospital Universario Ramón Ruíz Arnau y de la Región Noreste de Salud.



Hoy inauguramos el Edificio de Ciencias Biomédicas de la Universidad Central del Caribe en los terrenos del Hospital Universitario Ramón Ruiz Arnau, consolidando así toda nuestra operación universitaria en este bello y atractivo recinto de 54 cuerdas. Esperamos que el plan maestro para el desarrollo de este Centro Médico Académico logre conservar la atractividad y ambiente acogedor de nuestras áreas verdes. Esos son nuestros planes.

Toda esta celebración se ve coronada por un evento de extraordinario significado para todos los que conocimos al doctor Arturo L. Carrión Pacheco, como ser humano, médico, científico, humanista y puertorriqueño ejemplar. Don Arturo recibió muchos honores, fuera y dentro de Puerto Rico, pero ninguno verdaderamente conmesurable a su prestigio científico y a su calidad humana, que pretendemos perpetuar para la historia al dedicarle hoy a su memoria la Biblioteca y el Centro de Recursos para el Aprendizaje de la Universidad Central del Caribe.

En este recinto haremos realidad el deseo de la Sociedad de Microbiólogos de Puerto Rico de mantener toda la memorabilia de Don Arturo en exhibición para que sirva de émulo a nuestras presentes y futuras generaciones de profesionales de la salud al conocer su obra.

Semblanza del Dr. Carrión Pacheco con motivo de dedicársele a su memoria la Biblioteca y Centro de Recursos para el Aprendizaje en el nuevo Edificio de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Caribe inaugurado el 31 de mayo de 1991.

***Presidente de la Universidad Central del Caribe y Decano de su Facultad de Medicina.*

Conocí como profesional a este insigne puertorriqueño cuando regresé a Puerto Rico como médico en 1949. Tuve la oportunidad de verle en su último año en la vieja Escuela de Medicina Tropical, "que él tanto amó y tanto contribuyó a pasear triunfante su nombre allende los mares". Siempre sentí por él un gran respeto, una gran admiración, tanto como científico y médico, como ser humano. Tuve la enorme satisfacción que durante mi incumbencia como presidente de la Sociedad de Patólogos de Puerto Rico en 1969, se le otorgó al doctor Carrión un nombramiento de honor en dicha organización por sus contribuciones en el campo de la micología. Ese mismo año la Junta Editora del Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico le dedicó al doctor Carrión el número especial de abril donde se describían por primera vez en Puerto Rico tres nuevas entidades micológicas: Histoplasmosis, Criptococosis y Ficomicosis.

Nació en Río Piedras, en agosto 10 de 1893 y fueron sus padres Don José Dolores Carrión y Doña Francisca Pacheco.

Hizo sus estudios primarios y secundarios en las escuelas públicas de Río Piedras y en el 1914 se trasladó a La Habana, donde obtuvo su diploma de Doctor en Medicina y Cirugía en la Escuela de Medicina de la Universidad de la Habana. A la terminación de sus estudios, cursó un año de especialidad en enfermedades de la piel en el "Skin and Cancer Hospital" de Nueva York. En el 1920 aprobó sus exámenes de reválida en Puerto Rico y comenzó a practicar la Dermatología: el primer dermatólogo en Puerto Rico con adiestramiento especializado.

En el 1921 se casó con Doña Celia Muñoz Santaella. En ese matrimonio hubo cuatro hijos: Celia y María Luz (fallecidas), Ligia y Arturo. Disfrutó de numerosos nietos.

Su primera incursión al Servicio Público Gubernamental la hizo en el año de 1921, al ingresar como ayudante bacteriólogo en el Laboratorio Biológico del Departamento de Salud donde intervino activamente en el examen de las ratas para determinar la posible presencia de peste bubónica en esos animales.
construyó un edificio para el Negociado de Peste Bubónica con un laboratorio para el estudio de las ratas.
a su devoción y persistencia que en el año 1929 se construyó un edificio para el Negociado de peste bubónica con un laboratorio para el estudio de las ratas. En él, separó un pequeño local que dedicó al estudio de la Micología.

En el 1931 la Fundación Rockefeller le concedió una beca para cursar estudios avanzados en micología. Desde entonces dedicó su vida científica y profesional a los hongos patógenos. En el 1935 y en el 1946 descubrió dos nuevas especies de hongos patógenos que le colocan entre los grandes de la historia en dicho campo. En el 1954 el doctor Alfonso Trejos, de Costa Rica, descubrió una nueva especie de hongo del grupo de la Cromoblastomicosis y honró a la figura cimera en dicho campo, nuestro doctor Carrión, nombrando la nueva especie: Cladosporium carrionii.

Su carrera como investigador y académico y sus trabajos seminales en el campo de la micología médica son parte de la historia de la Escuela de Medicina Tropical y de la Universidad de Colombia.

Su amor a la enseñanza, su habilidad y facilidad de enseñar a otros, la claridad en la expresión de esta difícil ciencia, su minuciosidad y anotación de detalles en sus trabajos de investigación y el estudio y acoplo de todos los detalles, aún los más mínimos, antes de llegar a una conclusión, lo demostró siempre. Ha enriquecido la literatura médica con la publicación de numerosos trabajos científicos. Entre éstos se encuentran más de treinta sobre temas micológicos de importancia.

Recibió numerosos honores, destacándose entre ellos los siguientes:

Fue Consultor del Cirujano General, Servicio de Salud Pública de Estados Unidos - 1948-1963.

En 1965 la Sección de Dermatología de la Asociación Médica de Puerto Rico le nombró Presidente Honorario, y en 1969 la Universidad de Puerto Rico le otorga un Doctorado Honoris Causa en Ciencias.

En el 1973 en su reunión en Miami Beach, Florida, la Medical Mycology Society of the Americas, le concede la medalla "Rhoda Benham" por su trabajo científico y guía en la Micología Médica reconocido en todo el mundo.

En el 1976 la Sociedad de Microbiólogos de Puerto Rico creó una Conferencia Anual a su memoria, que esta tarde será celebrada en este recinto.

Perteneció a la exclusiva y prestigiosa asociación dermatológica "American Dermatological Association".

Citamos de una placa concedídale en 1963 al doctor Carrión por la Sección de Dermatología de la Asociación Médica de Puerto Rico:

> "Maestro de maestros en el vasto escenario de la eruditación y de la ciencia, Cultivador exigente de la investigación científica en todo su rigor y toda su pureza, Micólogo de renombre internacional sin atisbos ni paréntesis de ocio."

En el terreno de su vida como jefe de familia, sus ejecutorias pueden servir de ejemplo y estímulo a nuestra juventud. Hombre de conducta intachable, levantó una familia ejemplar y prestigiosa.

Todo no fue flores en la vida de este pionero, también hubo espinas. Tuvo que luchar por mucho tiempo contra una enfermedad de la piel que le hacía la vida difícil, pero logró imponerse y vencerla.

Un contemporáneo de su época lo recuerda como "un hombre muy serio y formal que caminaba rapidito y que tenía alma y corazón". Nos decía una de sus colaboradoras: "Tuvo pacientes jíbaros nuestros (los de cromoblastomicosis) que iban y venían buscando su salud. El los trataba con respeto, con sutileza y con cortesía. Tuvo suerte que ellos también respondieron como hombres buenos, finos, callados; en fin, jíbaros puertorriqueños."

En fin, Don Arturo era un hombre renacentista, un científico de renombre internacional, un humanista, un ciudadano ejemplar, un hombre de familia, esposo, padre y abuelo intachable, un puertorriqueño cabal. La Universidad Central del Caribe y todos nosotros nos honramos al recordar su memoria para siempre en este recinto académico al dedicarle la Biblioteca y Centro de Recursos para el Aprendizaje a este Caballero de la Ciencia.

Socios Nuevos
New Members

ACTIVOS

Acevedo Colón, Adrián MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1984, Medicina General. Ejerce en Ponce.

Acosta Cadena, Surilo I. MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Santo Domingo, 1975, Medicina de Familia. Ejerce en Bayamón.

Agrait Feliciano, Mario MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara, México, 1988, Medicina General. Ejerce en Hato Rey.

Barbosa del Valle E MD - Escuela de Medicina San Juan Bautista, 1983, Medicina General. Ejerce en Guaynabo.

Bartolomei Aguilera, Beatriz MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1981, Medicina Física y Rehabilitación. Ejerce en Bayamón.

Borrás Ramírez, José M MD - Escuela de Medicina Universidad de Barcelona, España, 1986, Medicina General. Ejerce en Caguas.

Cabrera, Manuel A MD -
Ejerce en Bayamón.

Cáceres, Domingo Luis MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara, 1984, Medicina General. Ejerce en Canóvanas.

Carballeira, David MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1984, Medicina Interna. Ejerce en Caguas.

Clas Fernández, Luis V MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1981, Medicina General. Ejerce en Levittown.

Colón Guzmán, Carlos M MD - Escuela de Medicina Universidad de Granada, España, 1981, Medicina y Cirugía General. Ejerce en Ponce.

Correa Colón, Héctor MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este - República Dominicana, 1977, Medicina General. Ejerce en Gurabo.

Díaz de Borrás, Lydia MD - Escuela de Medicina Universidad de Barcelona, España. 1983, Medicina Interna. Ejerce en Caguas.

Díaz Cartagena, Julio R MD - Escuela de Medicina Universidad de Sevilla, España, 1972, Medicina General. Ejerce en Fajardo.

Figueroa Díaz, Iván R MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Guerrero, Acapulco México, Medicina General. Ejerce en Santurce.

González Alonso, Luis MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Santo Domingo, 1979, Ortopedia. Ejerce en Bayamón.

Hernández Cruz, Juanita MD - Escuela de Medicina Universidad de Sevilla, España, 1975, Medicina Interna. Ejerce en Las Piedras.

Marrero Dávila, Astrid Maritza MD - Escuela de Medicina Universidad de Valencia, España, 1978, Medicina General. Ejerce en Hato Rey.

Marrero Pagán, Gilberto MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara, México, 1975, Obtetricia y Ginecología. Ejerce en Trujillo Alto.

Matos Sepúlveda, Francisco A MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1981, Obstetricia y Ginecología. Ejerce en Aguadilla.

Menéndez López, Julio C MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1978, Medicina General. Ejerce en Salinas.

Mir Franqui, Cecilia J MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Caribe, Cayey, 1987, Medicina de Familia. Ejerce en Bayamón.

Olmo Terrón, Neftalí MD - Escuela de Medicina Santiago de Compostela, España, Psiquiatría. Ejerce en Santurce.

Quiles Ruiz, Ana T MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara, México, 1988, Medicina General. Ejerce en Mayagüez.

Ramos Cruz, Alberto MD - Escuela de Medicina Universidad de Sevilla, España, 1979, Ortopedia. Ejerce en Bayamón.

Rosado Rosado, Rosaura MD - Escuela de Medicina UCE Santo Domingo, 1978, Medicina General. Ejerce en Vega Baja.

Troche, José F MD - Ejerce en Yauco.

Acosta Azcona, Clara MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Santo Domingo, 1976, Medicina Interna. Ejerce en Caguas.

De Jesús Tejeda, Víctor MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Santo Domingo, 1976, Medicina General. Ejerce en Caguas.

Girod Morales, Carlos MD - Escuela de Medicina Universidad de Maryland, 1961, Cardiología, Medicina Interna. Ejerce en Santurce.

continúa en pag. 14

Infected Bullae: A Recognizable Entity*

Rafael Rivera-Rivera, MD+ José Ramírez-Rivera, MD, FACP, FCCP++
Consuelo Climent, M.D.* Ramón Vélez, M.D.** Jose A. Capriles, M.D.***

Summary: Infected bullae are seldom diagnosed. They are frequently confused with pulmonary abscess. We present a case with a characteristic evolution. Bullae were identified previous to the infection. The illness developed gradually with scanty sputum, pleuritic pain and finally a febrile illness. Fever abated 48 hours after initiating two weeks of therapy with intravenous Clindamycin and Amikacin. As it is commonly seen, radiographic resolution was slow but it was complete in 8 weeks. Recognition of infected bullae is important to avoid inappropriate diagnostic or therapeutic interventions.

Infected bullae are frequently misdiagnosed; few cases have been reported in the medical literature The first case was described by Drouet et al in 1947[1], only 58 cases have been reported since then[2 8], none from Puerto Rico.

The purpose of this report is to describe a characteristic presentation of a case of infected bullae and to discuss the diagnosis and treatment of this infrequently diagnosed disease.

Case Report

A 55 year old man, a smoker of 30 pack/years, developed a dry cough, then pleuritic pain in the left hemithorax, and finally fever up to 40C over a period of 3 weeks. The fever was not controlled with acetaminophen. A chest radiograph elsewhere suggested lung abscess and he was referred to the Veterans Administration Medical Center for further diagnosis and treatment on September 4, 1991.

On admission the temperature was 39°C, heart rate 120/min, respiratory rate 20/min and blood pressure 120/80. He was alert, well oriented and did not appear acutely ill. The neck was supple. There was good oral hygiene. There was a regular cardiac rhythm and no murmurs. The chest showed symetrical expansion. Amphoric breath sounds were heard in the left posterior thorax between the 7th-8th ribs surrounded by fine crackles. The right lung was clear. The rest of physical examination was non contributory. The tuberculin skin test was negative. The admission white-blood-cell count was 12,400 with 85% neutrophils. The hematocrit was 42.7% and the hemoglobin 13.9 gm/dl. While breathing ambient air, the arterial blood pH was 7.54, the PCO_2 25 mmHg and PO_2 77 mmHg. A gram stain of the sputum showed normal mixed flora. Two of three blood cultures grew gram-stain-variable coccobacilli; in aerobic culture these were identified as *Corynebacterium species.* Chest films on admission showed bilateral bullous disease; there were several large and small bullae in left lower lung fields with air fluid levels surrounded with a pneumonic infiltrate (Fig. 1) The thin-walled cavities were best seen by computed tomography (Fig. 2). A chest film in 1988 documented the presence of extensive bullous disease in the same geographic distribution previous to the onset of this illness.

On admission, broad-spectrum antibiotic therapy was initiated with Mezlocillin 5gm three times a day and Amikacin 500mg twice daily. There days later fever persisted and Mezlocillin was replaced with Clindamycin 900mg every eight hours. After 48 hours of intravenous therapy with Clindamycin the patient became afebrile. The infiltrates cleared partially and he was discharged three weeks after admission without further therapy. Pulmonary Function Tests before discharge demonstrated moderate obstruction to airflow with air trapping. Follow up in Pneumology Clinic on November 15, 1991, six weeks after discharge, showed complete resolution of the pulmonary infiltrates and disappearance of the air-fluid levels. Bullous disease remains unchanged.



Figure 1. Chest film dated Sep. 4, 1991 showing an area of hyperlucency on the right and bullae on the left (strainght arrows). There are several bullae with air-fluid levels in the left lower lobe surrounded by a pneumonic process (curved arrows).

**From the Pulmonary Disease Sections, of the Medical Service, San Juan Veterans Administration Medical Center and the Department of Medicine of the University of Puerto Rico.*

+Pulmonary Fellow, Department of Medicine, University of Puerto Rico.

++Acting Associate Chief of Staff for Education, San Juan Veterans Administration Medical Center and Professor of Medicine, University of Puerto Rico



Figure 2. Chest computed tomogram dated Sep. 16, 1991 Showing a large bulla on the right and smaller bulla on the left with residual inflammatory reaction.

Discussion

Drouet et al, in 1947, reported the first non-tuberculous case of infected bullae in an open forum.[1] He was unable to convince his pulmonary colleagues that this was a distinct entity separate from lung abscess. The clinical entity was not recognized. Still at present, when a patient presents with a productive cough, a febrile illness, and a chest film with air fluid levels, lung abscess is considered the first diagnosis. In fact, the differential diagnosis of infected bullae with air-fluid levels should include, tuberculosis,[5-6] cavitary lung carcinoma,[6] emphysema with congestive heart failure[6] hemorrhage within a bulla.[2]

The clinical and radiographic features of infected bullae differ significantly from those of pulmonary abscess: a. The patients are usually less ill, b. Bullae have thin walls, regular inner margins surrounded by lesser areas of pneumonitis in the surrounding parenchyma, c. There is accummulation and dissapearance of intrabullous fluid radiographically without expectoration of sputum. Most important is the clear demonstration of bullous disease in previous films.[2, 3, 9]

Bullae may be infected by bacteria of varying pathogenicity or by fungi such as *Histoplasma capsulatum,*[10-11] and *Aspergillus species.*[12] Fluid accumulation is usually caused by direct bacterial or fungal colonization of the bullae, by a reaction similar to a parapneumonic effusion, or by inflammatory mucous plugging of narrowed bronchiolar communications between bullae and larger airways.[2, 3, 4] But bullae with fluid levels are not necesarily infected. In several patients the exudate in bullae has been found sterile.[2, 4]

Antimicrobial therapy remains controversial.[2, 4] When fluid levels are found in bullae of asymptomatic patients, or patients who present with mild symptoms, some believe that antimicrobial is not indicated. When the patient is acutely ill or if sputum samples reveal pathogenic bacteria, oral penicillin can be used; Clindamycin and tetracycline has also been used successfully.[2, 4] Bullae infected with *Histoplasma capsulatum* can be treated like cavitary histoplasmosis with 400mg of oral ketoconazole. Treatment may need to be continued for six months. If there are no surgical contraindications pulmonary resection may be considered.[10] Infections by *Aspergillus species* associated with hemoptysis are best treated by surgical resection.[12] Patients with poor ventilatory reserve have been treated successfully with intracavitary amphotericin.[13, 14]

Symptomatic improvement has been reported in 8 patients with aspergilloma using the new oral antifungal agent Itraconazole.[15]

Mahler advises early bronchoscoy to rule out endotracheal lesions and take samples, but the diagnostic yield is low. In 8 of 10 patients, no endobronchial lesion was found.[4] In our view, bronchoscopy is only indicated when there is no response to antimicrobial therapy, and physical measures such as postural drainage and chest tapping are inefective.

The duration of antimicrobial therapy may vary between 3-5 weeks; a rapid clinical response and slow radiographic resolution is the rule. Recognition of this disease is important to avoid invasive diagnostic or therapeutic interventions which at times have included pulmonary resection. Most of the patients have a benign clinical course.

Resumen: Las bulas infectadas se diagnostican con poca frequencia. A menudo son confundidas con abscesos pulmonares. Presentamos un caso con una evolución característica. Se documentó la presencia de bulas antes de la infección. La enfermedad se desarrolló gradualmente con tos poco productiva, dolor pleurítico y finalmente fiebre. La fiebre fue controlada en 48 horas después de iniciar un tratamiento de dos semanas con Clindamicina y Amikacin endovenosa. Como ocurre frecuentemente, la resolución radiográfica fue lenta, pero estaba completa a las ocho semanas. Reconocer bulas infectadas es importante para evitar intervenciones diagnósticas o terapéuticas inapropiadas.

References

1. **Drouet PL.** Emphysème bulleux généralisé avec infection. J Franç Med Chir Thorac 1947; 1:428-31
2. **Peters J.** Lung bullae wiht air-fluid levels. Am J Med 1987; 82:759-63
3. **Leatherman J.** Fluid-containing bullae in the lung. South Med J 1985; 78:708-10
4. **Mahler DA.** Air-fluid levels within lung bullae associated with pneumonitis. Lung 1981; 159:163-71
5. **Rothstein E.** Infected emphysematous bullae. Am Rev Tuberc 1954: 69:287-96
6. **Sanford H.** Air-fluid levels in emphysematous bullae. Dis Chest 1963; 43:193-99
7. **Rubin E.** Capricious behavior of pulmonary bullae developing fluid. Dis Chest 1968; 54:60-3
8. **Bersack S.** Fluid collection in emphysematous bullae. Amer J Roentgenol 1960; 83:283-92
9. **Fraser RG, Paré JAP.** Diagnosis of Disease of the Chest, ed. 1990, W.B. Saunders Co.
10. **Ramírez-RJ, Levy DA.** Pseudocavitary histoplasmosis: Infection of emphysematous bulla by *Histoplasma capsulatum.* Report of a Case Dis Chest 1965; 48:442-6
11. **Goodwin RA.** Histoplasmosis: state of the art. Am Rev Resp Dis 1978; 117:929-56
12. **Glymp RA, Bayer AS.** Pulmonary aspergilloma: Diagnostic and therapeutic considerations. Arch Intern Med 1983; 143:303-8
13. **Ramírez-RJ.** Pulmonary aspergilloma: endobronchial treatment. N Eng J Med 1964; 271:128-5
14. **Cochrane LJ, Morano JU, Norman JR, Mansel JK.** Use of intracavitary amphotericin B in a patient with aspergilloma and recurrent hemoptysis. Am J Med 1991; 90:654-6
15. **Dupont B.** Itraconazole therapy in aspergillosis: study in 49 patients. J Am Acad Dermatol 1990; 23:607-14

Artículos Especiales
Special Articles

The Death Divide: Differentials in Premature Mortality by Gender in Puerto Rico

Annette B. Ramírez de Arellano, Dr. P.H.*

Summary: The use of the indicator "years of potential life lost" (YPLL) highlights the extent to which premature mortality in Puerto Rico is a predominantly male phenomenon. While men accounted for 58.6% of all deaths in 1987, they represented fully 71.8% of all YPLL attributed to the thirteen leading causes of death. The breakdown of YPLL by gender also underlines sex-specific differences in the causes of mortality. While accidents constitute the leading cause of premature death among men, malignant neoplasms take the lead among women. Similarly, homicides and cirrhosis are significant sources of years of life lost among males, while pneumonia/influenza and diabetes are higher priorities among females. These findings suggest that health promotion strategies need to be gender-specific in order to reach the right targets.

A person's gender influences or conditions all three components of the epidemiological triad: agent, host, environment. Sex-based biological differences sometimes imply differences in susceptibility or immunity to particular conditions. Moreover, within the Latino culture, gender diferences also tend to imply differences in occupation and lifestyle, and thus in exposure to a wide range of health risks. It is therefore not surprising that men and women experience different morbidity and mortality.

Data on the health status and service-utilization patterns of the Puerto Rican population suggest that, regardless of indicator used (e.g., incidence of acute conditions, prevalence of chronic conditions, physician visits, days of restricted activity), women are sick more often than men. Nevertheless, the overall mortality rate for men is approximately 1.5 times higher than that for females, and female life expectancy at birth surpasses that for males by more than eight years.[1]

This mortality differential, which is found among all age groups and for most causes, is further highlighted when premature deaths are computed and analyzed. While the crude death rate is often used to rank the relative importance of the different conditions affecting a population, this indicator tends to reflect deaths occurring at older age groups, when intervention strategies are less effective.[2] In order to assess premature mortality, the indicator known as years of potential life lost (YPLL) has gained increasing popularity. The literature therefore shows that this index has now been used in Canada,[3] Israel,[4] and Italy,[5] as well as in the United States.[6] This paper reports data from Puerto Rico, updating similar computations done almost a decade ago.[7]

Methods

YPLL is defined as the number of years of life lost by persons who die before reaching age 70. The calculation of YPLL for a particular cause involves adding the number of deaths between 1 and 70 years of age occurring in each five-year age group, multiplied by the difference between 70 and the midpoint of the given age range. The formula used is thus:

$$\sum_{i=1}^{69} a_i d_i$$

where d_i = the number of deaths between the ages of i and i+1

a_i = the years of life remaining up to age 70 when death occurs between the ages of i and i+1, or 70 - (i+.5).

While there has been some debate concerning both the exclusion of infant deaths and the appropriate cut-off point for defining "prematurity," I have followed Romeder and McWhinnie in excluding deaths under age one. They argue that the inclusion of infant deaths would represent "an overestimation of the value accepted by society for such a loss."[8] Moreover, these deaths are largely attributable to age-specific causes or conditions which are negligible among other age groups.[9] Similarly, I have defined deaths before age 70 as "premature" because life expectancy at birth in Puerto Rico is currently 74.7[10] and many persons remain productive past age 65.

Because this paper seeks to compare two populations of different sizes, a rate was computed. This was done by dividing the YPLL for each cause and gender by the total population between the ages of 1 and 70 in the respective gender. This product was then multipled by 1000, so that the rate is expressed in terms of years of potential life lost

*Associate Dean/Associate Professor, School of Health Sciences, Hunter College/CUNY

per 1000. Sex-specific YPLL and YPLL rates have been calculated for a total of thirteen causes. Each of these causes was responsible for at least 400 deaths occurring in 1987, the most recent year for which complete vital statistics have been reported.[11] While the cut-off point may seem arbitrary, it represents a definite "notch" in the distribution of deaths in Puerto Rico for the year under study.[12] The breakdown of YPLL by sex allows comparisons between the two genders. This in turn gives a more accurate picture of sex-specific death risks, and thus provides better intelligence for the design of strategies to prevent premature mortality.

Findings

As Table 1 indicates, the ranking of the leading causes of death is significantly altered when YPLL is used instead of crude mortality rates. Without exception, substituting one indicator for another shifts the relative importance of all conditions. The use of YPLL highlights the impact of accidents and homicides as major causes of premature death. The rank of accidents is raised from fifth to first, while that of homicide shifts from eleventh to fourth. Indeed, a fifty percent reduction in the YPLL atributed to these two causes, which is theoretically feasible, would save more years of potential life than would the complete eradication of cancer. Similarly, AIDS emerges as a priority condition, since it affects younger age groups and ranks fifth in terms of YPLL. At the same time, the use of YPLL reduces the relative importance of causes such as cerebrovascular diseases and atherosclerosis, which have a differential impact on older age groups. The rank of cerebrovascular diseases therefore declines from third to ninth, while that of atherosclerosis drops from ninth to thirteenth.

Furthermore, the breakdown of YPLL by sex reveals the degree to which premature mortality is a male phenomenon. While men accounted for 58.6 percent of all deaths in Puerto Rico in 1987, they represented fully 71.8 percent of all years of potential life lost due to the leading thirteen causes of death. With the exception of chronic obstructive pulmonary disease, which had a greater impact on females, all causes have a greater impact on males. Figure 1 and Table 2 illustrate the differences in mortality by gender, highlighting violent deaths (i.e., homicide, accidents), liver diseases and cirrhosis, and AIDS as causes that have a significant differential effect on the premature mortality on males. As the last column in Table 2 indicates, the male-to-female ratio of YPLL rates shows that the effect of these causes is from four to almost ten times higher among males than among females for the Puerto Rican population. The overall YPLL rate for males is 2.7 higher than that for females.

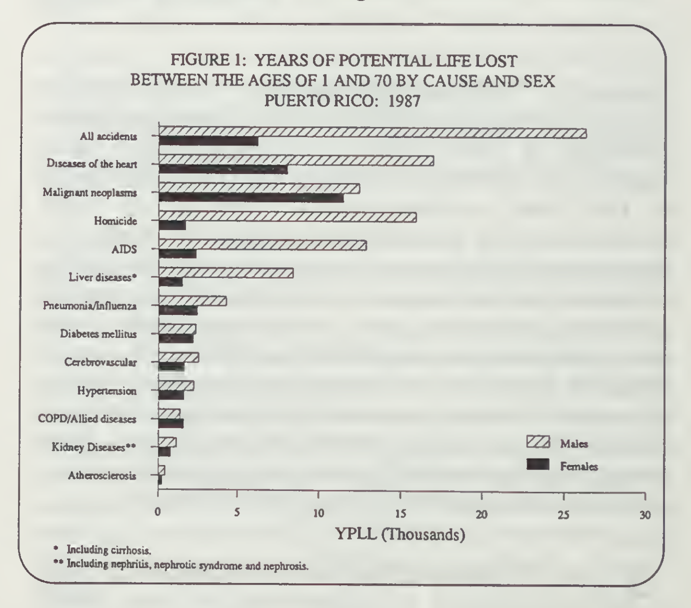


TABLE I

Relative Ranks of Causes of Death, by Indicator Used Puerto Rico: 1987

Cause of Death	Crude Death Rate	YPLL
Heart Diseases	1	2
Malignant Neoplasms	2	3
Cerebrovascular Diseases	3	9
Pneumonia and Influenza	4	7
All Accidents	5	1
Diabetes Mellitus	6	8
Hypertensive Disease	7	10
Liver Diseases and Cirrhosis	8	6
Atherosclerosis	9	13
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	10	11
Homicide and Legal Intervention	11	4
HIV Infection	12	5
Nephritis, Nephrotic Syndrome and Nephrosis	13	12

TABLE II

Rate of Years of Potential Life Lost Between the Ages of 1 and 70, By Cause and Sex Puerto Rico: 1987

YPLL Rate/1000 Inhabitants

Cause	Male	Female	Sex Ratio (M÷F)
All Accidents	18.07	4.02	4.50
Diseases of the Heart	11.67	5.20	2.24
Malignant Neoplasms	8.56	7.38	1.16
Homicide	10.94	1.11	9.86
AIDS	8.85	1.53	5.78
Liver Diseases and Cirrhosis	5.80	.97	5.98
Pneumonias and Influenza	2.96	1.59	1.86
Diabetes Mellitus	1.62	1.42	1.14
Cerebrovascular Diseases	1.75	1.05	1.67
Hypertension	1.54	1.04	1.48
COPD and Allied Diseases	.94	1.03	.90
Nephritis, Nephrotic Syndrome, and Nephrosis	.79	.50	1.58
Atherosclerosis	.29	.15	1.93
Total Rate for These Causes	73.8	27.0	2.73

Table 3 summarizes the relative ranking of causes of premature death by gender, and once again underlines sex-specific differences in premature mortality. While accidents constitute the leading cause of premature death among men, malignant neoplasms take the lead among women. Homicides and cirrhosis are much more important among males, while pneumonia and influenza and diabetes are higher priorities among females. Both genders are at high risk for diseases of the heart and for AIDS.

The differences in premature mortality are confirmed when gender-specific death rates are plotted by age group. As Figure 2 indicates, after the first five years of life, females register lower death rates in all age groups. The gap is particularly wide between the ages of 20 and 40, when male mortality is more than three times that of females. This gap has become more pronounced over the past decade, and now spans more age groups. Indeed, since 1980, male mortality in Puerto Rico has shown a consistent rise among all age groups between 20 and 50. Women have also experienced a rising mortality rate, but this has been less marked and has affected only the groups between 20 and 35. Violent deaths and, more recently, AIDS account for the reversal of previous downward trends.

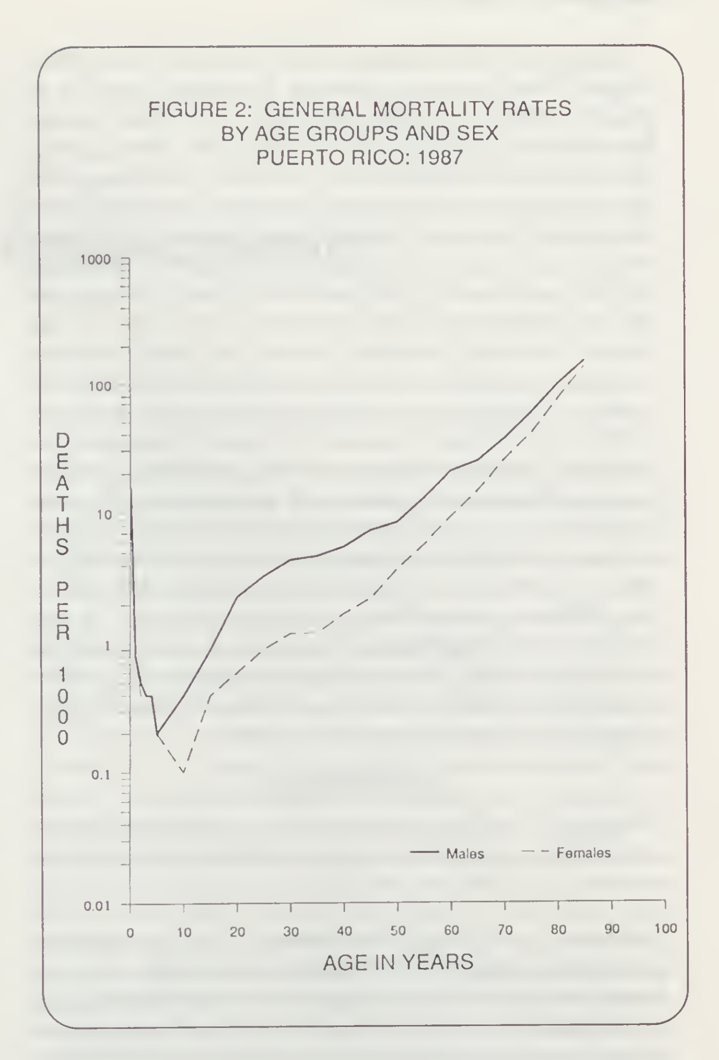


TABLE III

Ranks of Premature Deaths Measured in YPLL, by Sex Puerto Rico: 1987

Cause of Death	Rank in YPLL Males	Females
Accidents (all causes)	1	3
Heart Diseases	2	2
Homicide	3	7
AIDS	4	5
Malignant Neoplasms	5	1
Liver Diseases and Cirrhosis	6	11
Pneumonias and Influenza	7	4
Cerebrovascular Disease	8	8
Diabetes Mellitus	9	6
Hypertension	10	9
COPD and Allied Diseases	11	10
Nephritis, Nephrotic Syndrome and Nephrosis	12	12
Atherosclerosis	13	13

Discussion

The use of YPLL points out the importance of using appropriate indicators to measure health status. All too often we speak of "leading causes" or "priority health problems" without specifying what yardstick we are using to rank different conditions, or what we seek to achieve. If what we want is to add years to life, then the crude mortality rate may provide a useful approximation of what problems we wish to attack. But if the goal is to add life to years, then years of potential life lost is the indicator of choice. By focusing on premature mortality, it identifies areas that may be amenable to primary and secondary prevention. Moreover, it has been pointed out that YPLL is a fairer and more ethically appropriate measure of health status, since it weights each person's death by the amount of possible life foregone.[13]

The gender differences in premature mortality documented for Puerto Rico provide statistical evidence for what we may already have intuited: the two genders live different lives and therefore die different deaths. The idea of "separate spheres," under which Puerto Rican women are traditionally expected to be confined to the private or domestic domain while men control the public arena, has inevitably led to different lifestyles and thus to different patterns of mortality. Ironically, the same restrictions that have limited equality in the home, in the workplace, and in the corridors of power, have protected women against premature death due to accidents, homicide, and cirrhosis, among other causes. The irony is further reinforced by the fact that women tend to survive their male cohorts by 8.25 years. Among married couples, this gap is further widened because women tend to marry older men. Thus the average woman can expect to be on her own for approximately 10 years, and therefore has to overcome much of the learned helplessness that has been inculcated into her throughout her life.

Finally, the differentials which prevail in Puerto Rico suggest that health promotion strategies need to be gender-specific in order to reach the right targets. Because much of the premature mortality among men is associated with lifestyles (e.g., violence, drinking, drug use, and unsafe sex), primary prevention must be aimed at changing behavior to curtail lethal practices. Moreover, broad social and environmental measures —including stricter gun control, higher taxes on alcohol, stiffer penalties for drunken driving, and better monitoring of road safety— are likely to have more of an impact on male premature mortality than would narrower medical interventions. Premature mortality among women, however, is likely to be more susceptible to early diagnosis and treatment. Health promotion efforts must therefore seek to educate women about the early warning signs that may indicate the onset of chronic conditions such as heart disease and diabetes. The use of years of potential life lost therefore allows us to plan prevention programs based on the different risks affecting each gender. By "giving simple statistical expression to the harsh reality of death at younger ages,"[14] this indicator signals areas where current efforts may be wanting, and where more effective, targeted interventions may be needed.

Acknowledgements

The author wishes to thank Leonie Blint and Roland Ledo for their help in preparing the tables and graphics which accompany this paper.

Resumen: El uso del indicador "años de capacidad potencial perdida" (ACPP) subraya la medida en que la mortalidad prematura en Puerto Rico es primordialmente un fenómeno masculino. Aunque los varones representaron 58.6% de todas las muertes registradas en el 1987, éstos constituyeron 71.8% por ciento de todos los ACPP atribuídos a las trece principales causas de muerte. El desglose de ACPP por sexo también realza las diferencias por causa entre un género y otro. Los accidentes constituyen la causa principal de muerte prematura entre los hombres mientras que los neoplasmas malignos ocupan el primer rango entre las mujeres. De manera similar, los homicidios y la cirrosis son importantes causas de años de vida perdidos entre los varones, mientras que la neumonía/influenza y la diabetes constituyen problemas prioritarios entre las hembras. Estos hallazgos sugieren que los esfuerzos encaminados hacia la promoción de la salud deben diseñarse para alcanzar a cada género por separado si es que han de ser efectivos.

References

1. Puerto Rico 1987: Informe Anual de Estadísticas Vitales. San Juan: Departamento de Salud, diciembre 1989; 327
2. Centers for Disease Control, "Premature Mortality in the United States: Public health issues in the use of years of potential life lost," MMWR 9186; 35(supplement no. 2S).
3. **Romeder JM, McWhinnie JR.** "Potential years of life between the ages of 1 and 70: an indicator of premature mortality for health planning," *International Journal of Epidemiology 1977; 6:143-151*
4. **Richter ED.** "Potential-Years-Life-Lost from Motor Vehicle Crashes in Israel: An Epidemiological Analysis," *International Journal of Epidemiology 1979; 8:383-388*
5. **Arca M, et al.** "Years of Potential Life Lost (YPLL) before Age 65 in Italy," *American Journal of Public Health* 1988; 78:1202-1205
6. **Perloff JD, et al.** "Premature death in the United States: Years of life lost and health priorities," *Journal of Public Health Policy* 1984; 5:167-184
7. **Ramírez de Arellano AB.** "Diferenciales en Mortalidad por Sexo en Puerto Rico," *Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico* 1981; 73:11-17
8. Ref. 3:144
9. Ibid.
10. Ref. 1:327.
11. Ibid: 161.
12. Thus, the list of the fifteen leading causes of death indicates that the cause ranked 14th (nephritis, nephrosis, and nephrotic syndrome) accounted for 413 deaths while the cause occupying the next rung (septicemia) accounted for 293.
13. **Murray CJL.** "The infant mortality rate, life expectancy at birth, and a linear index of mortality as measures of general health status," *International Journal of Epidemiology* 1988, 17:126.
14. Ref. 3:150.

Continuación Socios Nuevos

Feliciano Valera, Ricardo MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Caribe, 1981, Anestesiología. Ejerce en San Juan.

Flores Rivera, Luis G MD - Escuela de Medicina Ponce School of Medicine, 1983, Obtetricia y Ginecología. Ejerce en Caguas.

Mariño Rodríguez, Ingrid MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara, 1976, Pediatría-Neunatología. Ejerce en Dorado.

Velazquez Torres, Roberto MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1981, Medicina Interna. Ejerce en Ponce.

Young Rodríguez, Raúl N MD - Escuela de Medicina Universidad de Washington, Seattle, 1978, Medicina de Emergencia. Ejerce en San Juan.

Arocho Ramos, Bienvenida MD - Ejerce en Hato Rey.

Colón Colón, Félix Antonio MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1978, Neumología Pediátrica. Ejerce en Ponce.

Dixon Sellés, Paul H MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1984, Medicina General. Ejerce en San Lorenzo.

Gómez Puche, Jesús MD - Escuela de Medicina Universidad de Zaragoza, España, 1968, Medicina General. Ejerce en Rincón.

Marchena Arraut, Orlando J MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este-República Dominicana, 1978, Medicina Interna. Ejerce en Juana Díaz.

Martínez Millares, Francisco J MD - Escuela de Medicina Ponce School of Medicine, 1985, Medicina de Familia. Ejerce en Bayamón.

continúa en pag. 20

Conferencias Destacadas
Outstanding Lectures

Consecuencias Sociales del Envejecimiento*

Jesús López Varela, M.D.**

La mayoría de los países llamados industrializados tienen una mezcla poblacional totalmente nueva, con un número sin precedentes de personas de edad avanzada, escasamente compensado por un número igual de jóvenes.

El proceso de envejecimiento de una población es el resultado de dos evoluciones convergentes: La disminución de la natalidad (envejecimiento por la base) y el aumento de la esperanza de vida (envejecimiento por la cúspide.

Envejecer es un proceso que acentúa el desequilibrio físico y psíquico y tiende a aumentar el nivel de dependiencia.

Los procesos de industrialización, urbanización y modernización social, junto a los grandes avances en la sanidad y los descubrimientos científicos que han reducido la incidencia de las enfermedades, han hecho posible la reducción drástica de las tasas de mortalidad y el aumento en la esperanza de vida al nacer. Como resultado de la acción de estas dos variables la sociedad de finales de siglo se encuentra ante un fenómeno totalmente nuevo: la longevidad, el número de personas de más de 65 años ha aumentado vertiginosamente, quintuplicándose entre 1900 y 1990. Los cambios sociales de las últimas décadas han influido también en la progresiva caida en las tasas de natalidad (que junto a la reducción de la mortalidad definen la "transición demográfica"), convirtiendo a ese número creciente de personas de edad avanzada en un grupo cada vez más peso relativo en la estructura de la población. España tendrá en el año 2000 más de 6 millones de personas de más de 65 años (el 14,4% de la población en ese momento) y en el 2050 este grupo alacanzará los 9 millones (23% de la población). El impacto social de este doble fenómeno esta iniciándose, pero su envergadura obligará a cambios en los planteamientos acerca del modelo de sociedad, de las necesidades sociales y sanitarias, asi como de las características y orientación de las políticas sociales y de bienestar. Estamos siendo testigos del inicio de una revolución social cuya repercusión será al menos tan grande como la provocada por los grandes cambios económicos y sociales del pasado.

Esta nueva situación nos enfrenta a dos fenómenos diferentes, aunque en este momento entrelazados, cada uno con su problemática específica:

- El aumento de la esperanza de vida y el número de personas de edad avanzada.
- El envejecimiento de la población acelerado por la reducción de las tasas de natalidad.

El envejecimiento, plantea a la sociedad del futuro problema de supervivencia y de reparto de las cargas económicas y sociales. Un número cada vez menor de jóvenes (y por tanto de población activa) tendrá que asumir la responsabilidad financiera de mantener al creciente número de personas mayores. El envejecimiento de la población exige definir la sociedad futura deseada y articular las políticas sociales (de ingeniería social en algunos casos) orientadas a conseguir tales fines. Mientras tanto el aumento del número de personas mayores exige medidas sociales que permitan asegurar la integración social de este grupo poblacional, su contribución a la sociedad, y la satisfacción de sus necesidades sociales, asistenciales y sanitarias. En este momento en que esta revolución demográfica y social se esta iniciando, es apropiado articular los mecanismos sociales para que el aumento de la longevidad no se convierta en un trauma para la sociedad, sino más bien todo lo contrario.

Los cambios sociales de las últimas décadas están dando lugar a que algunas de las categorías sociales y vitales imperantes empiecen ya a perder algo de sentido. Las distinciones sociales entre unas etapas y otras son cada vez menos claras. Aparece un nuevo grupo de edad: los viejos jóvenes. Personas jubiladas con sus parejas, con buenos niveles de salud y todavía bien integrados en sus vidas familiares, sociales y políticas.

El concepto de vejez de hace unas décadas corresponde ahora a la ancianidad (vejez-vejez), grupo específicamente vulnerable y con necesidades sociales y asistencias específicas.

La jubilación ya no es una marca clave entre la edad mediana y la vejez. Los 65 años ya parecen un concepto obsoleto como base para determinar el curso de la vida. Pifer y Bronte (1986) definen una nueva etapa vital que denominan el tercer cuarto de la vida entre los 50 y 75 años, los 50 definidos como momento de muchos cambios en la vida de las personas (Hijos crecidos e independizados) y los 75 como punto en que empiezan a tener una importante incidencia de problemas causados por el declive físico y mental.

**Conferencia presentada ante la Asamblea Anual de la Asociación Médica de Puerto Rico, en San Juan, Puerto Rico. Noviembre 1991.*

***Colegio Oficial de Médicos de Madrid, Santa Isabel 51, 18012 Madrid, España.*

A partir de los 65 años existe un grupo de población con tiene por delante muchos años para ser activo y desarrollar una nueva etapa vital de forma plena y satisfactoria individual y socialmente.

El éxisto de la sanidad conlleva su propio fracaso. Las personas viven más años, pero están enfermas durante más tiempo, sufren más enfermedades crónicas, y se gastan más recursos en el sector sanitario. No se trata solo de añadir más años de vida, sino de lograr más vida para esos años.

El futuro previsible es una sociedad anciana. Nuestro país que gozaba de la imagen de "país joven", lleno de niños (en parte por que muchos de ellos se pasaban todo el días en la calle, y eran asi particularmente visibles), va a ser en el próximo siglo uno de los países con una estructura de edades más viejas de toda europa.

España esta precisamente en el momento histórico en el que más recursos sanitarios no logran disminuir la mortalidad ni elevar la (ya alta) tasa de esperanza de vida de la población (al menos la de los varones). Se pueden duplicar recursos con facilidad, pero van dirigidos fundamentalmente a pagar por la inflación, a tratar de mejorar la calidad de la atención sanitaria, y a cubrir a más personas.

Más que en ninguna sociedad anterior, el paso del tiempo tiene grandes efectos en la sociedad actual; las diferencias en edad y los roles asociados a cada estadio del ciclo vital cambia a una velocidad no imaginable hace unos años. Sin embargo, los cambios sociales y los cambios en la edad no están perfectamente sincronizados y ello origina retrasos culturales y disfunciones estructurales. Los jóvenes de hoy no serán viejos en la misma sociedad en la que empezaron; se harán viejos en una sociedad diferente a aquella para la que fueron preparados, para ser viejos. Los ancianos del año 2000 han vividos su juventud y madurez en una sociedad de transformaciones rápidas de alta tecnología, de participación y, por lo tanto, sus metas sociales y su concepción acerca de la calidad de vida van a ser bien diferentes a las de los viejos ancianos de la sociedad de los años sesenta, setenta e incluso ochenta.

Los españoles no planifican su vejez precisamente porque no fueron educados en la idea de que tenían que ser responsables (e independientes) respecto del 25% final de su vida. De hecho la probabilidad de disfrutar de ese periodo de vejez era poco probable en épocas pasadas. Pero las instituciones sociales tampoco se están preparando para que en el siglo XXI exista en España un 23% de personas ancianas.

De poco vale echar la culpa a la población, cuando las instituciones sociales son aún más irresponsables que los propios ciudadanos.

El hecho de que se viva más años, mejor dicho, de que todos vivimos más años (y no solo unos pocos), es alentador. Supone una redistribución de los procesos de educación, trabajo y ocio a lo largo de la vida y uno de los cambios más importantes que va a incidir en la sociedad del futuro. Se crean también nuevas relaciones de intereses, de amistad y familiares. Una familia puede estar compuesta de cuatro generaciones casi intactas. Hijos se generan ya pocos, pero cada vez se convive más con nietos y bisnietos. Además no heredan los hijos sino los nietos.

Se dice que se esta protegiendo más a la ancianidad que a la juventud, en parte porque los jóvenes no votan y porque poseen menos recursos. Los viejos tienen poder, son cada vez más ricos, más educados, más inteligentes. En cambios los jóvenes de hoy día —por la crisis económica y la reciente debilidad de las clases medias— sufren una educación pública mala, unas posibilidades de empleo bajas, así como el azote de accidentes, adiciones (drogas duras), y epidemias (SIDA). El problema no es pues la carencia de recursos para las personas ancianas.

Las antiguas tres responsabilidades de la familia — escuela, hospital y seguridad social— disminuyen en parte porque el número de familias y su propia permanencia decrece. Las familias no quieren cuidar a sus ancianos. En realidad es que no pueden; el segundo salario familiar normalmente el de la esposa, es ahora casi imprescindible para que una familia sobreviva. Además no son ancianos, sino cada vez más ancianas. En nuestro país la esperanza de vida de las mujeres sigue siendo más alta y creciente que la de los varones, lo que dificulta que los ancianos cuiden a su ancianas (y viceversa) que era el sistema Idoneo de antaño. La responsabilidad de cuidar a las personas ancianas recae cada vez más en el sector público o en instituciones sociales.

Se ha infravalorado la potencialidad de los años ganados a la vida y sería conveniente dotarlos de nuevas posibilidades para que sean productivos y satisfactorios.

Uno de los aspectos del proceso de envejecimiento en la sociedad contemporanea es el impacto del número creciente de personas mayores en el sistema sanitario, con el aumento de las enfermedades crónicas e incapacitantes y el incremento en la demanda de servicios sanitarios y asistenciales de la larga duración. Cada ciudadano mayor de 75 años consume 12, 8 veces más Hospitalización que un muchacho de 5 a 14 años, dato importante desde el punto de vista de planificación sanitaria y que pone de relieve el error de contabilizar la demanda sanitaria sin tener en cuenta la edad.

El envejecimiento individual implica la interacción entre los procesos sociales y las predisposiciones genéticas, con los cambios en los sistemas inmunológicos, endocrino, neurológico, y fisiológico, y con los cambios en el proceso perceptual, congnitivo, emocional y psicológico. Fuchs (1974) destaca tres efectos del proceso imparable de envejecimiento de la población:

- Escasez de geriatras y de especialistas en el tratamiento de las personas ancianas.
- Dado que las enfermedades que afectan a los ancianos son precisamente aquellas contra las que la medicina ha mostrado ser más ineficaz, se tiende hacia un sistema sanitario orientado a mantener los problemas crónicos más que a curarlos.
- Los gastos médicos para los ancianos son mucho mayores que los gastos médicos de cualquier otro grupo poblacional.

La previsión de gastos sanitarios que el envejecimiento de la población trae consigo convierte al proceso de envejecimiento en un problema social de trascendencia especial.

Afectará también a las actitudes y opiniones públicas y puede llegar a forzar cambios importantes en el

contenido y las coordenadas del conflicto social y político.

Los cambios en la estructura de edad de los paises avanzados están provocando ya restructuraciones importantes en la política y gasto social. El aumento del tamaño del grupo de población de más de 65 años requerirá un incremento sustancial en la partida de los recursos nacionales a ellos dedicados y forzará cambios en la distribución del gasto: de servicios para la población joven y servicios para la gente mayor. Actualmente en los países de la ocde la media de gastos públicos per capita, en servicios santitarios para las personas de más de 65 años es 4, 3 veces mayor que el gasto para la población más joven. Al aumentar la proporción de personas que sobreviven hasta la vejez la incidencia de enfermedades puede incrementarse (sobre todo enfermedades y discapacidades crónicas), lo que aumentará la necesidad de más y nueva atención sanitaria. Especialmente destacará la demanda de servicios geriátricos y de atención de crónicos. La demanda de atención y servicios para este grupo de edad puede verse exacerbada por los cambios en la estructura familiar y en el papel económico de la mujer (que tradicionalmente han sido los principales proveedores de cuidados para este grupo). Los cambios en la estructura familiar están dejando lagunas importantes en los servicios que tradicionalmente proveían, que deberán ser completadas por los servicios públicos. Probablemente aumentará considerablemente la necesidad de servicios de cuidados prolongados y apoyo social para las personas mayores. Aquí desempeñan un papel destacado las estructuras informales de apoyo (comunidad, voluntarios, organizaciones no lucrativas) que aseguren la calidad de vida y la integración social de este nuevo grupo de población.

Nuestro país, al igual que parte de los paises europeos, se enfrenta a una nueva situación social que está creando perplejidad tanto en las estructuras sociales como en los grupos dirigentes. La acción social ante la situación es sin duda, compleja y abarca diversas dimensiones: institucional, política, comunitaria, familiar, cultural. Las primeras respuestas en nuestro país han tenido una clara tendencia institucional que refleja la concepción de nuestro estado de bienestar. Las respuestas institucionales, si bien necesarias en cierta medida, tienen como desventaja un enorme coste y la creación de una cultura de dependencia. El estado de bienestar se encuentra ante la encrucijada: la utilizada de los mecanismos tradicionales (estructuras asistenciales) tienen efectos negativos además de ser enormemente costosos. Ante esa situación se buscan alternativas a dos niveles: eficaces y baratas por un lado y que no generen una cultura de dependencia por otro. Se mira hacia la comunidad (la Sociedad Civil) como estructura de apoyo, a la familia como cuidador tradicional de los mayores, se empiezan a diseñar estructuras asistenciales menos institucionales, y se inicia la articulación de imágenes culturales y sociales de la vejez no negativas e integradoras. La mera extensión de la estrutura asistencial del estado de bienestar genera a medio plazo dependencia mientras que lo que se persigue son mecanismos que aseguren la independiencia e integración social de las personas mayores.

El envejecimiento lleva consigo procesos de caracter involuntivo que, junto al desarrollo progresivo de enfermedades crónicas, conducen a ciertas personas ancianas a una situación de invalidez y dependencia en grados diferentes. El alargamiento de la vida humana tiene como consecuencia —entre otras— el aumento de la probabilidad de enfermar. No obstante, una buena parte de las personas ancianas en las sociedades económicamente desarrolladas esta llegando a la vejez en un estado de salud relativamente bueno, desde el punto de vista de la autonomía personal y de la capacidad para realizar las actividades de la vida cotidiana.

Analizar el estado de salud de la población anciana supone tener en cuenta, además de las circunstancias objetivas, el sentimiento de bienestar de las personas.

Al analizar los datos teniendo en cuenta el género de las personas, unos grupos aparecen más enfermos que otros, como las mujeres y las personas más ancianas (de las que 1/4 parte de los mayores de 84 años declara no tener problemas de salud). No aparecen diferencias significativas por estado civil. En cuanto a otras variables, se observa que los grupos más saludables corresponden a las categorías ocupacionales de las clases media y alta, apareciendo en peor estado progresivo las amas de casa, y los trabajadores manuales. Diriase que existe una relación coherente entre las medidas objetivas conocidas sobre morbilidad y mortalidad diferenciales y las subjetivas. Por otra parte, sin resultar tan clara la relación de la salud con los ingresos, son las personas que cuentan con más recursos económicos las que más bienestar disfrutan.

Al observar que los grupos que se sienten peor de salud o son mujeres o están compuestos en su mayor parte por ellas, se hipotetiza acerca de si es la variable género la que se asocia con la salud, o bien se trata de cualquier otro factor que obra especialmente en las mujeres: La Soledad.

Se puede relacionar las variables salud y género controlando por edad, estado civil, ocupación, ingresos y soledad. Los resultados obtenidos muestran que prescindiendo del influjo de tales variables no aparecen diferencias por género en cuanto a la salud. Varones y mujeres se comportan de forma parecida, excepto cuando se sienten solos. La soledad parece más determinante. La personas solitarias de cualquier género, y en cualquier situación, perciben más negat ivamente su salud que las no solitarias.

Si se procede a analizar la relación entre salud y soledad por las variables género, edad, estado civil, ocupación e ingresos. Resulta que varones y mujeres se sienten en mejor estado de salud cuando no experimentan soledad. Controlando por la edad, tanto las personas solitarias como las otras de más edad, se sienten más enfermas. Sin embargo destaca el hecho que avala la influencia de la soledad, y es que las personas más jóvenes pero solitarias se sienten tan enfermas como las más viejas no solitarias.

Ya no se trata de ser mujer o varón, sino de ser o no, una persona solitaria. Además, las mujeres han ejercido ocupaciones más alienantes, cuentan en menor medida con el apoyo conyugal (lo que entre otras cosas, les llevar a tener una probabilidad mayor de institucionalización que los varones), y sus ingresos son por término medio

más bajos que los de los varones. Las mujeres ancianas tienen pues más probabilidades de experimentar sentimientos de malestar que sus compañeros. Experimentan también más depresión, que es un sentimiento que aparece en ocasiones unido al de soledad, y viven a solas en una relación respecto a los varones de tres a uno. Depresión, soledad y condiciones de aislamiento social conducen a situaciones que desembocan en demencia.

Ciertas circunstancias negativas de origen social, tales como el aislamiento por falta de apoyo comunitario y de recursos económicos pueden evitarse o paliarse con medidas de politica social.

Dos fenómenos ocupan amplio espacio en las administraciones y políticas sanitarias. La comprobación de que el conjunto de atenciones médico-sanitario-sociales a la población anciana debe ser, cada año, más amplio y diversificado, y que el coste de las atenciones específicas a las personas mayores es tres o cuatro veces mayor que la media del país.

El segundo fenómeno tendrá, previsiblemente, efectos correctores sobre el conjunto del tejido social. La población anciana, consciente de sus derechos, se aglutina y constituye un grupo de presión.

Según un estudio reciente más del 50% de las personas de la generación actual no podrán alcanzar su retiro a los 65 años por falta de recursos. En el conjunto de Europa había en 1960 una persona dependiente por cuatro activas, mientras que en el año 2000 la proporción será de una a tres y en algunos paises como España y Suiza de una por dos.

Es por ello que en los ultimos años se han multiplicado y perfeccionado diversas modalidades de atención a la ancianidad.

Programas orientados a mantener al anciano en su domicilio.

Programas centrados en solucionar su alojamiento.

Programas relacionados con la asistencia hospitalaria.

Programas Orientados a Mantener al Anciano en su Domicilio

Dispensario de Medicina General-Geriátrica

Es necesario subrayar la mayor eficacia de un médico general especializado en geriatría.

La población anciana que acude a un consultorio de medicina general suele tener características comunes:

- Pluripatología: Aunque el paciente consulta por un síntoma concreto, muy pronto se comprueban alteraciones y deficiencias concomitantes.
- Los procesos tienen tendencia a la cronicidad, con el consiguiente deterioro.
- Progresiva situación de invalidez-dependencia -física, psíquica-, con sus repercusiones económicas y sociales.
- En muchos años se añaden alteraciones de conducta, más o menos importantes.
- Tales pacientes muestran una gran vulnerabilidad ante enfermedades agudas.

El papel del internista-Geriatra debe desarrollarse en varios campos.

Acción preventiva: diabetes, neumopatías, cardiopatías, etc.

Acción sostenida tanto del paciente ambulatorio como del recién salido del hospital.

Visión y concepción global de todos sus problemas.

Un segundo factor es la necesidad de disponer de una historia clínica actualizada. Los modelos basados en los criterios de las historias clínicas orientadas a los problemas tienen gran utilidad. Sin embargo, conseguir una historia clínica constantemente actualizada y sintetizada es siempre difícil y costoso.

Otro aspecto del mayor interés es el consumo de medicamentos por parte de la población de personas mayores.

Asi como el grado de información que el enfermo geriátrico tiene respecto a la medicación que esta tomando y el incumplimiento del tratamiento.

Un 29% reconoce, no haber cumplido el tratamiento prescrito.

Todo el mundo esta de acuerdo en que mantener al anciano en su domicilio es una forma altamente ventajosa, siempre que sea posible asegurarle confort, asistencia y comunicación. Así pues, cuando las posibilidades de vida independiente comienzan a disminuir, proporcionarle todos los medios necesarios durante el mayor tiempo posible es una conducta razonable.

La atención es básicamente de enfermería. Atender a una población que se caracteriza por: alto riesgo; imposibilidad de desplasarse al dispensario; no tributaría de ingreso hospitalario; situación que desborda las posibilidades de la medicina de base.

Y tiene como funciones confeccionar: informes pre-ingreso; valoración de las condiciones de la vivienda; enlace eficaz con el servicio hospitalario correspondiente; seguimiento continuado de aquellas patologías que suponen riesgo; tratamiento de úlceras por decubito, cambios de sonda, etc.; en fin, conexión adecuada con el servicio social.

El conocimiento de la realidad y la utilización de los recursos disponibles condiciona la efectividad de las iniciativas a favor de los ancianos. Sin embargo, la filosofía asistencial aporta en cada país modalidades propias, a menudo de gran interés y calidad:

En españa, los clubes de jubilados, hogares, esplais, cumplen una importante función social, y suelen estar más o menos controlados por los servicios sanitarios y sociales de la comunidad donde residen.

El hospital geriátrico de día forma parte del grupo de servicios en situación intermedia entre el ambulatorio y la hospitalización.

El hospital de día ha seguido un rápido proceso de especialización: hospital de día para oncología, para diabéticos, para pacientes psiquiátricos, y también unidades de hospitalización de corta estancia, unidades del dolor, unidades de fin de semana.

El hospital asilo es una institución en rápido declive ya que para sus usuarios, el hospital asilo era el principio del fin, la ruptura con la familia y con un ambiente, la reducción y limitación de contactos humanos con ilusión de libertad y la sujección a unas normas típicas de la institución total.

El proceso de substitución del viejo asilo por hospital o residencia, es decir, en un centro mejor dotado y comunicado, se ha realizado en muchos pueblos con resultados estimables.

"Maisons de Retrait" (Francia, Bélgica)

En 1959 el Gobierno Frances promulgó una legislación de base de Gran utilidad. Ley sobre "residences-villages-maisons de retraite-foyer-legements", después de la cual se desarrollaron multiples modelos diferentes.

Las "Verplegenhuis" (Paises bajos)

Se trata de una modalidad asistencial que en pocos años logró amplia difusión.

La Aportación del "National Health Service" a la Geriatría

Uno de los mayores aciertos del servicio nacional de salud fue la publicación de largas series de estudios, libros, encuestas, folletos en los que se daba a conocer la nueva ideología.

En Gran Bretaña la orientación júridica de los centros para ancianos es muy completa.

En 1948 La National Asisstence Act encomendó a las autoridades locales la provisión de alojamientos para ancianos y necesitados, ayuda domiciliaria y médica, completar las pensiones demasiado bajas, informar sobre cualquier programa geriátrico, inspeccionar el nuevo establecimiento y controlarlo periodicamente. En 1953 se dictó una disposición sobre el cambio de viviendas viejas propiedad de los ancianos por otras nuevas. En 1957 la Compra de una casa grande para dar a cambio una casa pequeña fue también objeto de una legislación concreta.

Suecia

Muy pronto se manifestó en Suecia el paso de la actitud benéfico-caritativa a una actitud de respeto a los derechos de las personas ancianas proclamando por el estado. El municipio es el primer responsable y corresponde al comité de acción social descubrir las situaciones deficitarias y ayudar efectivamente. La legislación es en muchos aspectos muy completa y coherente.

España

En los últimos se han publicado en España muchas y valiosas aportaciones al tema de la atención a los ancianos, residencias, hogares para ancianos, clubes de jubilados, etc. Una documentación inicial fue la de la catedra de gerontología, obra social de la caja de pensiones (11 años, del 1975 a 1986).

Programas Relacionados con la Asistencia Hospitalaria

Me limitaré al programa geronte, que es un sistema informatizado de evaluación sanitaria y social gerontológica, dejando otros temas importantes como la atención a los enfermos de alzheimer o la promoción de hospices y unidades de dolor.

Las personas de más de 60 años representan el 18% de la población. El número de personas de más de 75 años esta en claro aumento y el grupo de las de más de 85 se duplicará en 20 años.

En todas estas personas, el elemento dominante es la pérdida de autonomía. Se ha intentado establecer una cierta división entre personas de edad dependientes, parcialmente dependientes y totalmente dependientes, pero esta clasificación es extremadamente imprecisa. Ello ha suscitado el interés por adoptar una evaluación más efectiva de la pérdida de autonomía en general y de la evaluación gerontológica en particular.

Importa discutir ante todo el término evaluación. Evaluar no es medir; para medir se necesita utilizar una unidad de medida, un patrón que compare una magnitud con otras magnitudes de la misma especie. La evaluación, por el contrario, es una forma de medir aproximativa.

La evaluación de la calidad de las atenciones sanitarias representa la eficacia.

La evaluación de la relación coste/eficacia representa la eficiencia. Sea el procedimiento que sea, deben evaluarse conjuntamente la eficacia y la eficiencia. Traduciendo en términos médicos los conceptos aplicados a las empresas, el proceso examina:

Los recursos (medios y estructuras): calidad de las atenciones en relación a los recursos disponibles.

Las actividades (o procesos): diagnóstico y tratamiento, admisión, duración de la estancia, salida.

Los resultados (o producto final): lo importante en una evaluación de la calidad reside en las relaciones mutuas y la relación causal entre actuaciones y resultados.

En 1984 las OMS pidió la opinión de varios expertos para definir los mejores instrumentos de evaluación de la autonomía. Se revisaron 245 instrumentos clasificándolos en unidimensionales, congnitivos, bidimencionales y pluridimensionales.

El Equipo pluridimensional del Servicio de gerontología clínica del hospital de vierzon ha elaborado el método geronte. Geronte es un modelo visualizado en la autonomía, expresado en la comprobación de las actividades de la persona mayor. Los resultados se inscriben en un modelo concreto. Los rectángulos han sido juntados en forma de silueta. Se examinan seis grupos de actividades.

Mentales, inscritas en el sombrero.

Sensoriales, inscritas en la cara.

Locomotrices, inscritas en los miembros inferiores.

Domésticas, incritas en el miembro superior derecho.

Sociales, inscritas en el miembro superior izquierdo.

En total geronte consta de 27 conceptos. Se ha establecido, además, una escala de tres valores (más subdivisiones) que complican innecesariamente la evaluación.

Cuadros representados en blanco: pérdida de autonomía: 0.

Cuadros representados en punteado: autonomía parcial: 1.

Cuadros representados en negro: autonomía total: 2.

Teoricamente pueden existir 3 elevado a 27 = 7.625.000.000.000 posibilidades.

Geronte resulta útil tanto a domicilio como dentro de una institución. Un mismo individuo no tiene el mismo geronte en medios distintos. Las informaciones suelen ser recogidas por las personas que cuidan del paciente, Después de tres o cuatro días de observación. Dos o tres

minutos suelen ser su ficientes para rellenar la silueta geronte.

La simbolización sobre la silueta geronte permite un seguimiento simple y eficaz de la marcha de la pérdida de autonomía de una persona.

El esquema de geronte, sin embargo, no permite la evaluación de las intervenciones sanitarias y sociales. Para evaluar las atenciones geriátricas, en 1983 idearon el método Isis (intensidad de los cuidados-importancia de los cuidados).

La noción de dependencia comporta una noción de ayuda. Cuidar no es lo mismo que tratar. Los cuidados pueden componerse en cinco apartados:

La dimensión preventiva.
La dimensión curativa.
La dimensión de mantenimiento.
La dimensión educativa.
La dimensión de readaptación.

Instruídos por los buenos resultados obtenidos con la silueta geronte, propusieron otra silueta similar, visualizada, con las mismas características y también escalonada en tres niveles. Para la recogida de datos hemos escogido obscurecer las casillas de la silueta cuando corresponden a una carga importante de trabajo y dejarlas en blanco para una carga de trabajo nula o mínima. Se establece asi una complementaridad entre geronte e Isis.

El paso siguiente fue la construcción de un sistema informatizado de evaluación en el ámbito sanitario y social gerontológico.

Continuación Socios Nuevos

Mujica del Valle, Hilda V MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Santo Domingo, 1981, Medicina General. Ejerce en Canóvanas.

Nazario Almodóvar, Freddie A MD - Escuela de Medicina Universidad de Zaragoza, España, 1972, Cirugía General. Ejerce en Ponce.

Otero Herrmann, Guillermo R MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1975, Pediatría. Ejerce en Hato Rey.

Paoli Bruno, Ramón N MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1980, Medicina Interna y Medicina de Cuidado Crítico. Ejerce en Fajardo.

Ramírez Tánchez, Carlos MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Caribe, Cayey, 1980, Cirugía General. Ejerce en Aibonito.

Sánchez del Valle, Mitchel A MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1969, Obstetricia y Ginecología. Ejerce en Santurce.

Santiago Torres, Wilfredo MD - Escuela de Medicina Universidad Santiago de Compostela, España, 1975, Pediatría. Ejerce en Aibonito.

Batista Reyes, Juan G MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Santo Domingo, 1986, Medicina General. Ejerce en Santurce.

Delgado Burgos, Rafael A MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1988, Medicina General. Ejerce en Yabucoa.

López Carrillo, José E MD - Escuela de Medicina Universidad Católica Madre y Maestra, República Dominicana, 1984, Medicina General. Ejerce en Caguas.

Méndez, Iliana, MD - Escuela de Medicina Universidad del Valle, Cali, Colombia, 1974, Radiología. Ejerce en San Juan

Nieves Román, Edward MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Caribe, Bayamón, 1981, Medicina Interna. Ejerce en Fajardo.

Ramírez Ariza, Víctor M MD - Escuela de Medicina Universidad de Sevilla, España, 1974, Pediatría. Ejerce en Carolina.

Ramírez Pérez, Sadi MD - Escuela de Medicina Universidad Popular Autónoma de Puebla, México, 1982, Medicina General. Ejerce en Lajas.

Zerpa Sánchez, Henry Antonio MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara, 1985, Medicina General. Ejerce en Caguas.

REINGRESOS ACTIVOS

González Pantaleón, Pedro B MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Santo Domingo, 1969, Obstetricia y Ginecología. Ejerce en Utuado.

Méndez de López, Eileen MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1970, Urología. Ejerce en San Juan.

Seda Díaz, Jaime MD - Escuela de Medicina Universidad de Madrid, España, 1954, Medicina General. Ejerce en Cabo Rojo.

ACTIVOS NO RESIDENTES

Ortiz, Ramón MD - Escuela de Medicina Universidad de Madrid, España, 1957, Medicina Interna. Ejerce en Florida.

Perocier Aguirre, Camille MD - Escuela de Medicina Valladolid, España, 1964, Psiquiatría. Ejerce en Washington.

Puebla Tarilonte, José MD - Escuela de Medicina Valladolid, España, 1964, Cardiología. Ejerce en Washington.

INTERNOS RESIDENTES

Báez Marín, Carlos R MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Caribe, Cayey, 1990, Obstetricia y Ginecología. Ejerce en Ponce.

Continúa en la pág. 41

Artículos de Repaso
Review Articles

The New Macrolides: Expanding the Ways in Antibiotic Treatment

Mainés Larissa Avilés Santa, MS IV   Carlos H. Ramírez-Ronda, M.D., F.A.C.P.

Summary: After almost forty years of its introduction, erythromycin will not be the exclusive member of the macrolide group of antibiotic agents, but a new generation of its derivatives which surpass it in pharmacological properties and clinical efficacy will also be available.

Clarithromycin, a 14-membered derivative, has shown acid stability, longer half-life, lower protein binding and higher lung tissue penetration. Its exceedingly high activity against erythromycin-susceptible gram-positive cocci, *Mycoplasma pneumoniae,* and *Legionella pneumophila* makes it and important alternative choice in the therapy of respiratory tract infections. Also, it has shown high activity against *Chlamydia trachomatis,* and high urinary clearance of this unmetabolized molecule, important properties which would render it a special role in the treatment of genitourinary tract infections.

Azithromycin, a 15-membered derivative has shown enhanced basicity (due to the nitrogen atom in its lactone ring), longer half-life and lower protein bindings. Its exceptional activity against *Hemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum* and gram-negative bacteria, and its high concentration in tonsillar, pulmonary, prostatic and female reproductive tract tissues, assigns it an honorific place among the macrolides in the therapy against respiratory tract and genitourinary tract infections. Its role against *T. gondii* deserves further study, but points out this agent as a promise against this parasite.

The macrolides a group of antibiotics introduced in 1952 is reborn in the 1990's. The new macrolides recently developed are structurally related to erythromycin. They differ in bacterial spectrum and pharmacokinetics. They are active against gram positive cocci and are active against mycoplasma, legionella and chlamydia. When the new macrolides are compared with erythromycin there are differences. Azitramicin is less active than erythromycin against gram positive cocci but its activity against chlamydia is similar, the activity is higher for *Pasteurella multocida,* Mycoplasma and Legionella. Azithromycin is active against Hemophilus, Branhanella, Neisseria, and Ureplasma, most important is active against Toxoplasma. Based on pharmacokinetics its use is one a day for a total treatment dose of 1.5 grams over 5 days for respiratory and other moderate infections.

Clarithromycin is another new macrolide with good activity against Neisseria, *Hemophilus ducreyi,* Legionella, *Streptococcus pneumoniae,* Listeria and Chlamydia. Its use is twice a day with very high tissue concentration.

The new macrolides offer new therapeutic avenues in the management of lower respiratory tract infections, sexually transmitted disseases, toxoplasmosis and non tuberculous mycobacterial infections as well as possibly prostatitis.

Macrolide antibiotics were introduced in 1952 and were originally isolated form various Streptomyces species. Also, they can be synthesized by condensation of acetate, propionate or butyrate units.[1, 4] Chemically, they are composed of macrocyclic lactone ring containing 12 to 16 atoms substituted by sugars via glycosidic bonds.[1, 4] Their chemical composition enables them to be classified into three groups in relation to the number of lactone atoms. Fourteen-membered macrolides include the classical erythromycins A, B, C and D, oleandomycin, and more recent compounds such as albocycline,[1, 4] lankamycin,[1, 4] clarithromycin,[8] A-62671,[8] roxithromycin,[1, 8] erythromycylamine,[8] dirithromycin,[8] and flurithromycin[8]. A-62671 is the 14-hydroxy(R) primer and major metabolite of clarithromycin in humans, and dirithromycin is a prodrug of erythromycylamine.[8] Azithromycin, a fifteen-membered compound, has nitrogen inserted into the lactone ring, which contributes basicity to the molecule and improves activity against gram-negative bacteria.[8] Sixteen-membered macrolides include spiramycin,[1, 4, 8] tylosin,[1, 4] josamycin,[1, 4, 8] rosaramycin,[1, 4] turimycin,[1, 4] turimycin,[1, 4] miocamycin [1, 4, 8] rokitamycin,[4, 8] midecamycin[4] and kitasamycin.[4]

Activity

Mechanism of action

Macroilides attach to a receptor (a 23rRNA) on the 50S sub-unit of the bacterial ribosome. They reversibly bind to the P site of the 50S sub-unit of the 70S ribosomes of susceptible microorganisms and inhibit RNA dependent protein synthesis by stimulating the dissociation of he peptidyl t-RNA from ribosomes. They do not antagonize

Infectious Diseases Program, University of Puerto Rico School of Medicine, San Juan VA Medical Center (111), One Veterans Plaza, San Juan, Puerto Rico 00927-5800

the binding of chloramphenicol to the 50S sub-unit, as it is currently thought, because the macrolides inhibit the translocation reaction and formation of the initiation complex, while chloramphenicol inhibits the peptidyl transferase reaction.[5] Depending on the drug concentration, microbial species, phase of growth and inoculum density, macrolides are bacteriostatic or bactericidal. Probably because of the better penetration of the non-ionized drug through the bacterial cell wall, the activity of the weak-base macrolides is increasedin alkaline pH.[1,4,9]

Spectrum of Activity

Since their appearance in 1952, macrolides have been widely used in the treatment of infections caused by susceptible gram-positive-bacteria, including staphylococci streptococci, *Listeria monocytogenes,* some *Erysipelothrix rhusiopathiae,*[1] Baxcillus species and certain species of Clostridium, Actinomyces,[1, 2] and Mycobacterium.[1, 2] Their gram-negative spectrum includes *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitis, Brucella suis,*[1] *Brucella melitensis,*[1] Bacteroides species, Campylobacter species,[1, 8, 10] *Branhamella catarrhalis,*[1, 2, 8] and Chlamydia species.[1, 2, 4, 11, 17] They also have become the standard therapy for infections caused by *Mycoplasma pneumoniae,* and other Mycoplasma species, and Legionella species. The newer compounds have a larger spectrum of activity including *Haemophilus influenzae,*[2, 8, 9, 18] *Haemophilus ducreyi,*[2, 18] Uraeplasma species,[2, 18] *Bodetella pertussis*[8] and some anaerobic gram-positive cocci. Therefore, macrolides are accepted for treatment of acne, soft tissue and skin infections, otitis media, bronchitis and sexually transmitted diseases, mainly if caused by Chlamydia species. However, all the macrolides have shown poor activity against enterococci and Pseudomonas species.[1, 8, 9]

Roxithromycin has comparable activity with erythromycin.[2] It has shown to have similar activity as erythromycin against Legionella species,[2] *Chlamydia trachomatis,*[2] *N. gonorrhoeae,*[2] and *H. ducrey.*[2] Its activity againt susceptible gram-positive cocci is similar or lower to that of erythromycin.[2, 8] It is two-to fourfold less active against *H. influenzae* and *B. catarrhalis.*[2, 8] There is some debate around its activity against Campylobacter species and *Toxoplasma gondii.* In one study,[2] this agent showed a two-to fourfold lower activity than erythromycin against Campylobacter, while others have observed that it is tree times higher.[10] Concerning its activity against *Toxoplasma gondii,* some attribute to roxithromycin a higher activity than spiramycin, azithromycin, and clarithromycin,[13] while others attribute this distintion to azithromycin.[2, 12]

Azithromycin has similar activity than erythromycin against *Chlamydia trachomatis*[2] and *N. meningitidis,*[8, 9] slightly variable activity against Campylobacter species an anaerobic bacteria,[2, 8] and two-to fourfold less activity against most erythromycin-susceptible gram-positive cocci.[2, 8, 9] However, azithromycin has demostraded higher activity against gram-negative bacteria,[2, 8] *Pasteurella multocida, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis,*[2] *Legionella pneumophila,*[2, 9] (although clarithromycin and miocamycin have shown greater activity against this microorganism), and has been the most active of the new macrolides against *Hemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis* and *Neisseria gonorrhoeae.*[2, 8, 9] It also has higher activity has higher activity against *H. parainfluenzae,*[2] *Ureaplasma urealyticum,*[2] and *H. ducreyi.*[18] An important feature of azithromycin besides its increased basicity and enhanced activity against gram-negative bacteria, is that it has demonstrated more effectiveness against *T. gondii* than pyrimenthamine,[2] and has been effective in high doses as a therapy against murine toxoplasmic encephalitis which suggests penetration into the cerebrospinal fluid.[2, 12]

Clarithromycin has demonstrated comparable activity to erythromycin against *N. gonorrhoeae,*[2, 8] *H. ducreyi,*[2] *B. pertussis*[8] and Campylobacter species,[2, 8] *H. ducreyi,*[2] *B. pertussis*[8] and Campylobacter species,[2, 8] and half the activity against *H. influenzae,*[2, 8] and *H. parainfluenzae.*[2] However, clarithromycin has demonstrated an exceptional activity against erythromycin-susceptible gram-positive cocci such as *S. pyogenes, S. pneumoniae, L. monocytogenes* and Corynebacterium species.[2, 8, 9, 17] It has higher activity against *Pasteurella multocida, B. catarrhalis* and *Legionella pneumophila.*[2] It is highly active aginst *Mycoplasma pneumoniae* and has shown better activity against *Chlamydia pneumoniae* than erythromycin, azithromycin and roxithromycin.[11] It has been more effective than josamycin (which as clarithromycin, achieves high concentrations in lung tissue and bronchial secretions) against bacterial pneumonia and acute exacerbations of chronic bronchitis.[15, 16] It also has more than tenfold more activity against *Chlamydia trachomatis* than erythromycin.[2] Its activity against Bacteroides species and Clostridium species in higher than that of erythromycin, while against other anaerobes it is similar or slightly higher.[2, 8]

In one study, miocamycin and rokitamycin were the most active compounds against methicillin-susceptible *S. aureus.* Rokitamycin was the most active compound against anaerobes other than *P. acnes* and was, in general, the most active of the sixteen-membered compounds.[8]

The efficacy of macrolides against mycobacteria is actually under research. Although they have not been used as antituberculous agents either alone or in combination with other agents, some synergistic effects have been reported for some of these macrolides. Against *Mycobacterium avium* there has been reported synergistic action for roxithromycin with either rifampin or tumor necrosis factor (TNF) and amikacin, and azithromycin and TNF; flurithromycin has shown and additive effect against Mycobacterium species, and clarithromycin has shown inhibitory activity against *M. leprae.*[2]

Finally, roxithromycin has shown in vivo synergism with interferon, and azithromycin has shown higher activity againts *Borrelia burgdorferi.*[2]

Resistance mechanism

Resistance to erythromycin (macrolides) is due to demethylation of a specific adenine residues in the 23S rRNA (the ribosome binding-site for macrolides) and can be expressed in an inducible or constitutive mode.[6] Fourteen- and fifteen-membered macrolides induce the

methylase which performs the reaction described before, but the sixteen-membered macrolides do not. Once induced by either a 14- or a 15-membered macrolide, bacteria become resistant to the 16-membered group. Bacteria with the constructive type of macrolide-lyncosamide-streptogrmin B (MLS) resistance continuously produce that methylase in the absence of an inducer, and therefore are resistant to the 14-, 15-and 16-membered macrolides.[7]

Research studies have been conducted in which it has been demonstrated that erythromycin analogs with modifications at the 4" position of the cladinose sugar, 11, 12-carbamate analogs of clarithromycin and 11, 12-carbonate analogs of erythromycin have been found to have lower MICs than erythromycin does against bacteria with MLS-type resistance[7] and therefore, there exists the probability of modifying the 14-membered macrolides in order to obtain clinically useful activity against these strains of bacteria.

Clinical Pharmacokinetics

Macrolides are characterized by their excellent tissue and body fluids penetration, except for the cerebrospinal fluid. They are able to penetrate into phagocytes and to kill intracellular microorganisms.

The only form of erythromycin known to be biologically active in vio is the free base; when given orally however erythromycin base is inactivated by gastric acid, resulting in decreased gastrointestinal absorption and erratic biovailability. The same time course and total amount of absorption are affected by the nature of the coating applied to the erythromycin base and, for some preparations, by food intake. Excellent bioavailability has been demonstrated for enteric-coated erythromycin base in both fasting and nonfasting states on single- and multiple-dose regimes.[4] Serum half-life for erythromycin ranges from 1.2-2.6h.[1] It appears to be distributed throughout the total body water and is highly bound to plasma proteins: The binding ranges from 65 to 90% of the total drug concentration, depending on the method used. Erythromycin is concentrated by the liver and excreted into the bile as active drug in high concentration, ranging from 5 to 250 mg/l.[4] Up to 4.5% of an oral dose and 15% of parenteral dose of erythromycin are recovered in the urine.[4]

The new macrolides have demonstrated to achieve greater oral bioavailability and higher and more persistent levels in serum and tissues which affords them clinical advantages over erythromycin.

Azithromycin is acid stable.[13] After oral administration its peak plasma concentration is attained between 1.5-3.3h[13] and its half-life rages between 7.4 and 10.5h.[5] When given in a dose of 500mg intravenously, its half-life measured 41h;[3] after a single oral dose of 500mg, the oral bioavailability is 40%.[3, 5] Its protein binding is approximately 50%, but as its concentration increases in plasma, the protein binding declines.[18] It has been demonstrated that azithromycin concentrates in prostate, tonsils and female reproductive tract tissue.[5, 8] Concentrations in tissues decline with apparent half-live of 2.3 days in prostate and 3.2 days in tonsilsy.[18] As already mentioned, azithromycin has been useful against murine toxoplasmic encephalitis, suggesting its penetration into the inflamed central nervous system.[2, 13] Its urinary excretion is 3-5% and 6.1% after 24h an 0 to 14 days of oral administration, respectively, and 15% after intravenous administration.[3, 5]

Clarithromycin is rapidly absorbed, (as has been observed in both animal and human models), achieving peak serum concentrations 2h after oral dosing regardless of dose size,[3, 17] although its peak serum concentration and half-life are dose-dependent.[3] Clarithromycin is far more acid resistant than erythromycin.[14, 17] Its oral bioavailability is approximately 68%.[17] Since clarithromycin has a low degree of protein binding (65-70%),[17] its tissue distribution (except for the central nervous system) has shown to be by far more extensive than that of erythromycin, affording it higher bioavailability at infection sites. As observed in animal models, clarithromycin demonstrated a high tissue concentration in the liver and the lung after 2h of 5mg/kg and 20mg/kg doses administration, respectively; it was 13 times more concentrated in the lung that in plasma, and its bioavailability was 36 times that of plasma in the lung.[14] The same study demonstrated that clarithromycin achieved peak levels in the lung 73 times higher that erythromycin.[14] The plasma levels are 7 to 12 higher than those or erythromycin which may be explained by the fact that erythromycin seems to be better absorbed by the gastrointestinal tract owing to its greater acid stability. Its radioactivity and bioavailability levels were comparable in some tissues and showed to be long lasting, which suggests that clarithromycin is more slowly metabolized and thus, its antimicrobial activity may be exerted for longer time.

Clarithromycin has shown (in animal models) to be excreted into the bible, feces, pulmonary CO_2 and urine.[14] With increasing oral dose administration, its urinary excretion increased to up to 35%, while excretion into feces, pulmonary CO_2 and bile decreased. Erythromycin was mainly excreted into the bile and feces (30% and 50%, respectively).[14] An important fact that was observed is that most of the clarithromycin excreted in urine was in its unmetabolized form, while erythromycin showed unknown metabolites negligible amounts of the bioactive form. It affords clarithromycin pharmacokinetics superiority over erythromycin in its clinical use not only for respiratory tract infections but for urinary tract infections.

Adverse Effects and Drug Interactions

Adverse effects

Although macrolide antibiotics have few severe side-effects, the most common complaint associated to this ingestion in gastrointestinal intolerance. The most common gastrointestinal complaints (after ingestion of erythromycin) are abdominal cramps, nausea and vomiting, which have been most frequently observed in children.[1, 16] Other side-effects associated with erythromycin use, but rarely documented are: cholestatic hepatitis,[1, 6] transient hearing impairment (mostly associated with the intravenous administration of erythromycin lactobionate,[6] and might be related to pre-

existing renal or hepatic disease, particular in elderly women),[1] severe local pain after intramuscular administration,[6] thrombophlebitis after intravenous administration,[6] recurrent ventricular tachycardia and Q-T prolongation after mitral valve replacement,[1] and decreased number of aerobic and anaerobic bacteria in the gut microflora.[1]

As well as of erythromycin, the most common adverse effects associated with clarithromycin use was gastrointestinal distress, most frequent nausea, diarrhea, dyspepsia and abdominal pain, in 3% or less of the patients. However, fewer side-effects were reported by patients receiving clarithromycin 250mg bid than those receiving erythromycin 250mg qid.[17] In other reports the effectiveness of clarithromycin in bacterial pneumonia[15] and acte exacerbations of chronic bronchitis[16] was compared to that of josamycin (which, like clarithromycin, has good penetration in bronchial secretions and lung tissue). Nausea and headache wee the adverse effects reported by 4% of the patients receiving clarithromycin for bacterial pneumonia, while vomiting and epigastric pain were reported by 12.5% of the patients receiving josamycin for the same condition; epigastric pain and diarrhea were reported by 6.8% of the patients receiving clarithromycin for acute exacerbations of the chronic bronchitis, and pigastric pain and nausea were reported by 7.8% of the patients receiving josamycin. Thus, clarithromycin has shown fewer side-effects that its parent compound, erythromycin, and the new generation compound, josamycin.

Drug interactions

Macrolides interact with the hepatic metabolism of several compounds. They are known to induce the production of cytochrome P-450 isoenzyme. These isoenzyme actively transform the antibiotic by demethylation and oxidation into nitrosalkane derivatives which form a stable inactive complex with the iron of cytochrome P-450.[1, 5] This complex decreases the metabolism of other drugs, such as theophyline, ergotamine, antipyrine, methylprednisolone, carbamazepine and warfrarin.[5] Josamycin, spiramycin, midecamycin and roxithromycin do not form stable compounds with cytochrome P-450 and have shown few interactions with other drugs.[1, 5] Clarithromycin has been observed to cause decrease in the hepatic clearance of theophylline and similar agents although without clinical importance.[17]

Clinical Uses and Dosing

Respiratory tract infections

Clarithromycin has shown exceptional activity against *S. pneumoniae, S. pyogenes, M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila* and Corynebacterium species, as well as high concentrations in lung tissue an bronchial secretions after oral administration. It also has shown higher efficacy and fewer side effects than josamycin, which also concentrates in lung tissue. Theses particular features afford it an important role in this clinical setting.

From experimental data regarding its pharmacological

* Streptoccal pharyngitis
  Clarithromycin 250mg p.o. bid for 10 days. This regime had an overall success rate of 97.8%.
* Acute maxillary sinusitis
  Clarithromycin 500mg p.o. q12h. (Duration of therapy was not given, but presumably it was about 10 days.) This regime had an overall clinical success rate of 90.6%
* Acute exacerbation of chronic bronchitis
  Clarithromycin 250mg p.o. bid for 7 to 14 days. This regime had an overall success of 92.8%.
  In other study clarithromycin 500mg p.o. bid for up to 14 days was more effective and had fewer side-effects than josamycin 500mg p.o. three times daily during the same amount of time.[16]
* Community-acquired pneumonia
  Clarithromycin 250 to 500mg p.o. bid for 7 to 14 days. This regime had an overall success of 96.9%.
  The success rate of erythromycin was similar (96.2%) but it required more administrations (q6h).
  A similar study was perfomed with hospitalized patients.[15] It showed that clarithromycin 500 mg p.o. bid for up to 14 days was more effective than josamycin 1000 mg p.o. bid for the same amount of time.

Azithromycin has shown increased activity against *P. multocida,* Mycoplasma species an Legionella species, although not as that of clarithromycin. However, its exceedingly high activity against *Haemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis, H. parainfluenzae* and gram-negative bacteria, and high concentration in tonsillar and lung tissue make it particularly useful in patients with respiratory tract infections.

Experimental data suggests the following dose regime for common infections:[18] azithromycin 500mg p.o. on the first day followed by 250mg p.o. daily for four days or 500mg p.o. for three days, which provides a total of 1.5g of azithromycin. Similar, but extended regimes produce modest increases in serum concentrations between the first and the last doses.

Genitourinary infections

Clarithromycin has comparable activity with erythromycin against *N. gonorrhoeae* and *H. ducreyi,* but has exceedingly high activity against *Chlamydia trachomatis.* Although dose regimes have not been established, it is possible that a regime of 250mg p.o. bid for 7 to 14 days may be successful. Also, the high urinary clearance of clarithromycin as an active agent affords it a particular importance concerning the therapy of urinary tract infection. However, further studies are required in this respect.

Azithromycin has shown high activity against *N. gonorrhoeae, H. ducreyi,* and *U. urealyticum,* as well as high con-centrations in prostatic and female reproductive tract tissue. Some data suggests that a single oral dose of 1g of azithromycin may be effective.[18] Also, its distintive activity against gram-negative bacteria may enable it to

become an important agent in the therapy of urinary tract infections, among others, but it deserves further study.

Skin infections

Clarithromycin has an important role in this area since it is the most effective of the new macrolids against the most common causative organisms of skin infections. Experimental data suggests a regime of clarithromycin 250mg p.o. bid for 7 to 14 days. This regime had an overall success rate of 94.7%, slightly lower than that of erythromycin (95.9%), but the latter required more administrations.[17]

Other infections

Still there is some debate concerning the use of roxithromycin and azithromycin against *T. gondii*, although evidence favors the latter as an effective agent besides spiramycin.

Resumen: **Los macrólidos, es un grupo de antibióticos que se introdujo en 1952. En la década de los 90 se introducirán un nuevo grupo de compuestos llamados "nuevos macrólidos" estructuralmente relacionados a eritromicina. Los macrólidos son activos en contra de los cocos gram positivos, tienen actividad en contra de Mycoplasma, Legionella y Chlamydia. Cuando comparamos los nuevos macrólidos con eritromicina se encuentran las siguientes diferencias. Azitromicina es menos activa que eritromicina en contra de cocos gram positivos, su actividad contra de Chlamydia es similar y más alta para *Pasteurella multocida,* Mycoplasma y Legionella, Es activa contra Hemophilus, Branhanella, Neisseria y Ureplasma. Una acción importante es su actividad contra Toxoplasma. Su farmococinética apunta al uso de una dosis diaria por un tiempo corto, con dosis totales de 1.5 gramos para infecciones respiratorias e infecciones moderadas.**

Claritromicina, un segundo nuevo macrólido, tiene buena actividad para Neisseria, *Hemophilus ducreyi,* Legionella, *Streptococcus pneumoniae,* Listeria y Chlamydia. Es el antibiótico más activo contra Chlamydia. Se dosifica dos veces al día obteniéndole concentraciones muy alta en tejidos.

Los nuevos macrólidos ofrecen avenidas terapéuticas en el manejo de infecciones del trato respiratorio bajo, infecciones de transmision sexual y toxoplasmosis, además de infecciones por las micobacterias no tuberculosas y posiblemente en las prostatitis.

References

1. **Auckthaler RW, Zwahlen A, Waldvogel FA.** Macrolides. Antimicrobial Agents Annual 1987; 2:116-130
2. **Kirst HA, Sides GD.** New Directions for Macrolide Antibiotics: Structural Modifications and In Vitro Activity. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1989; Vol. 33 No. 9:1413-1418
3. **Kirst HA, Sides GD.** New Directions for Macrolide Antibiotics: Pharmacokinetics and Clinical Efficacy. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1989; Vol. 33 No. 9:1419-1422
4. **Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A.** Clinical Pharmacokinetics Properties of Macrolide Antibiotics-Effect of Age and Various Pathophysiological States (Part I). Clinical Pharmacokinetics 1989; Vol. 16 No. 4:193-214
5. **Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A.** Clinical Pharmacokinetics Properties of Macrolide Antibiotics-Effect of Age and Various Pathophysiological States (Part II). Clinical Pharmacokinetics 1989; Vol. 16 No. 5:261-282
6. **Washington JA, II, Wilson WR.** Erythromycin: A Microbial and Clinical Perspective After 30 years of Clinical Use. Mayo Clinic Proceedings 1985; Vol. 60:189-203, 271-278
7. **Fernandes PB, et al.** New Macrolides Active Against Streptococcus pyogens with Inducible or Constitutive Type Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1989; Vol. 33 No. 1:79-81
8. **Hardy DJ, et al.** Comparative In Vitro Activities of New 14-, 15- and 16-Membered Macrolides. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 32 No. 11:1710-1719
9. **Barry AL, Jones RN, Thornsberry,** C. In Vitro Activities of Azithromycin (CP 62, 993), Clarithromycin (A-56268; TE-031), Erythromycin, and Clindamycin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1988; Vol. 32 No. 5:752-754
10. **García-Rodríguez JA, et al.** In Vitro Activities of New Oral B-Lactams and Macrolides Against Campylobacter pylori. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 33 No. 9:1650-1651
11. **Chirgwin K, et al.** In Vitro Susceptibilities of Chlamydia pneumoniae (Chlamydia sp. Strain TWAR). Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1989; Vol. 33 No. 9:1634-1635
12. Araujo, FG, Guptill DR, Remington JS. Azithromycin, a Macrolide Antibiotic with Potent Activity Against Toxoplasma gondii. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 32 No. 5:755-757
13. **Chang HR, Pechere JF.** In Vitro Effects of Four Macrolides (Roxithromycin, Spiramycin, Azithromycin (CP-62, 993) and A-56268) on Toxoplasma gondii. Antimicrobial Agents Chemotherapy 1988; Vol. 32 No. 4:524-529
14. **Kohno Y, Yoshida H, Suwa T, Suga T.** Comparative Pharmacokinetics of Clarithromycin (TE-031), a New Macrolide Antibiotic, and Erythromycin in Rats. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1989; Vol. 33 No. 5:751-756
15. **Straneo G, Scarpazza G.** Efficacy and Safety of Clarithromycin versus Josamycin in the Treatment of Hospitalized Patients with Bacterial Pneumonia. The Journal of International Medical Research 1990; Vol. 18 No. 2:164-170
16. **Franschini F.** Clinical Efficacy and Tolerance of Two New Macrolides, Clarithromycin and Josamycin, in the Treatment of Patients with Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. The Journal of International Medical Research 1990; Vol. 18 No. 2:171-176
17. **Pernet A.** Clarithromycin Overview. Clarithromycin: A New Standard in Macrolides-Selected Abstracts Presented at ICAAC and Other Infectious Diseases Meetings-1990: 1-9
18. **Foulds G, Shepard RM, Johnson RB.** The Pharmacokinetics of Azithromycin in Human Serum and Tissues. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1990; Vol. 25 Suppl. A. 73-82

Artículos de Repaso
Review Articles

Disseminated Histoplasmosis

Carlos W. Vázquez-Fermín, MS IV
Sonia Saavedra, M.D., Ph.D.
Marisol Martínez, M.D.
Carlos H. Ramírez-Ronda, M.D., F.A.C.P.

Summary: We have presented the microbiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of disseminated histoplasmosis. Emphasis is presented on the manifestations in the HIV infected patient.

Histoplasmosis is the most frequent systemic fungal disease in the United States.[1] More than 500,000 persons are infected each year. Histoplasmosis has been increasing in epidemiologic importance and has emerged as an important opportunistic infection in immunocompromised patients including those with AIDS. Puerto Rico is an endemic area for histoplasmosis with a high number of patients with AIDS that are vulnerable to the disease.

Epidemiology

Histoplasmosis was first described in 1906 by Samuel Darling who described and reported 3 cases in Panama.[2, 3] Twenty years later C. Watson and Riley informed of the first case in the United States. In 1934 De Mombreun recovered the organism from a fatal case and proved that the illness was produced by a dimorphic fungus rather that a protozoan.[2] In 1945 Christic and Palmer independently showed that most persons who had a negative tuberculin skin tests and calcification on a chest roentgenogram has positive reactions to skin tests with histoplasmin. The use of this test in naval recruits established the geographic distribution of infection.[1-4]

In United States the principal endemic areas are in the South Central region (Alabama, Arkansas, Kentucky, Mississippi and Tennessee) and Middle Central (Illinois, Indiana, Missouri, Ohio) and Puerto Rico.[3, 5] Moderate temperatures and shady environments favors the growth of *H. capsulatum*. Bird droppings and decaying bat excrement accelerate sporulation of the organism in soil. It is important to mention that the infectious agent is in the airbone spore. Spores can be found as long as 10 years after the birds have abandoned the roosts and at depth of at least 1 meter beneath the surface.[1, 3, 5] Table 1 shows the environmental microfoci of *Histoplasma capsulatum and the activities related to exposure to the spores.*

Table 1

Sites	Activities Related with Exposure
Bamboos canebreaks	Cutting cane, recreation
Bird roosts	Excavation camping
Caves	Speluking
Chicken	Cleaning, demolition, use of bird dropping in garden
Contaminated Chimneys	Cleaning, demolition
Dead leaves	Recreational, cutting wood
Decayed wood piles	Transporting or burning wood
Laboratories	Research projects
Prision grounds	Routine activities
School yard	Cleaning

Modified Wheat[1].

Pathogenesis and Immunity

Man acquires histoplasmosis by inhalation of aerolized spores. The inhaled spores reach small bronchioles or alveoli and after 2 or 3 days germinate releasing yeast forms of the fungus. The inflammatory response of the host leads to an accumulation of mononuclear cells and macrophages which in the nonimmune individual are unable initially to kill the ingested yeast, as a result organisms continue to multiply intracellularly. Infected macrophages seed reticuloendothelial tissues such as the regional lymph nodes and spleen where new infected microfoci are established. Approximately in 2 weeks antigen-specific cell-mediated immunity develops leading to containment of infection. At this stage there is often a vasculitis with thrombosis and necrosis of the infected area and regional lymphadenopathy becomes prominent. Fibrosis and later calsification complete the host reaction in the infected site.[3, 5]

Specific T-cell immunity develops 10-21 days after exposure. These T-cells activate macrophages enchancing their fungicidal capabilities. Persons with impaired T-cell immunity like AIDS's patients and those receiving chemotherapy fail to control the infection with *H. capsulatum* so these patients are at a greater risk of acquiring persistent disseminated histoplasmosis.[1-3, 6]

Acquired immunity wanes with time as does skin reactivity but cellular immunity may be maintained by

Infectious Diseases Division-University of Puerto Rico School of Medicine, San Juan VA Medical Center and University Hospital, San Juan, Puerto Rico

periodic reinfections. It's important to note that the immunological protection is not complete and it can be overcome by a heavy inocula, this is the case of those persons who get histoplasmosis in the endemic areas. Epidemics in nonendemic areas commonly involve persons with no cellular immunity.

The question of reactivation versus reinfection remains controversial. Healed primary focci can give a few stainable and possibly viable organisms but these are nor felt to pose a significant risk to the normal host. The risk of healed quiescent foci in a compromised host is less clear. Some studies like for example the study of Mandel et al in New York[7] suggest that reactivation plays a role. These studies are based on the development of disseminated histoplasmosis in patients living in areas of low endemicity. Many of these patients originally lived in endemic areas and often had no opportunity for reexposure prior to onset of clinical illness.[5, 6]

Clinical Presentation of Disseminated Histoplasmosis

Primary infection with *H. capsulatum*, whether symptomatic or asymptomatic involves the spread of organisms beyond the thorax. The reticuloendothelial organs are most frequently involved, as are the adrenals but with the development of histoplasma-specific immunity the infection in these sites in controlled.[5]

Development of progressive disseminated histoplasmosis implies impaired cellular defenses. Table 2 shows the population at risk to acquire disseminated histoplasmosis. After immune suppression, age is the strongest predisposing factor for dissemination being at a higher risk those persons with less than 1 year and age greater than 54 years.[2, 5] Goodwin and Des Prez[4, 7] described 3 different patterns (acute, subacute and chronic) on the basis of severity of progression and pathologic differences.

Table 2

Risk Factors for Disseminated Histoplasmosis

Lymphoma
Lymphocytic Leukemia
Age (very young and old)
Serious autoimmune disorders
Patients in immunosuppressive therapy
Chronic debilitating diseases?
Diabetes
Renal failure
Hepatic failure

Acute disseminated histoplasmosis most commonly occurs in infants and immunosuppressed adults. These patients demonstrated fever (100%) hepatosplenomegaly (90%), pancytopenia (80%) and an average course of 5 week.[1, 3, 5]

Subacute disseminated histoplasmosis if untreated has a fatal outcome in 10-11 months. This condition has predilection for adults (2/3 of the cases). The predominant symptons are fever (95%)and focal lesions (70%) like adrenalitis (addison's disease), endocarditis, meningitis, cerebritis or oropharyngeal ulcers.[1, 3, 5]

Patients with untreated chronic disseminated histoplasmosis are often ill for years (10-20 years) demonstrating long asymptomatic periods interrupted by relapses of clinical illness. These patients presents weakness, fatigue and weight loss in about 60% if cases with hepatomegaly in 54% of cases an splenomegaly in 29%. Hematologic changes are uncommon and never clinically significant. Extensive autopsy evaluation of these chronic cases showed involvement of the bone marrow (85%), gastrointestinal tract (70%), oropharynx (67%) and spleen nearly 100%.[1, 3, 5]

Disseminated Histoplasmosis and AIDS

Disseminated histoplasmosis is now recognized as an infectious complication of AIDS in the United States, the Caribbean, South America and in non-endemic areas where it occurs sporadically. The association between AIDS and disseminated histoplasmosis was made late in 1983, the delay probably resulted from the initial geographic separation between *H. capsulatum* endemic areas and the epidemics area of AIDS. This geographical separation probably delayed the recognition of an association between the two diseases. In 1985 the Center of Disease Control revised the definition and include disseminated histoplasmosis in the case definition of AIDS.[8, 9]

The predominant clinical presentations are fever, lymphadenopathy, splenomegaly and cough. Many patients with AIDS have other coexisting opportunistic infections or lymphomas that may present with similar symptoms. Anemia and leukopenia occur frequently in disseminated histoplasmosis but are not very helpful in the diagnosis because these 2 symptoms are already frequently in the patient with AIDS who do not have histoplasmosis.[8, 10, 11]

Wheat et al[1] were the first to recognize a clinical syndrome resembling gram negative sepsis in patients with AIDS and progressive histoplasmosis. This syndrome is characterized by sepsis, disseminated intravascular coagulation adult respiratory distress syndrome, encephalopathy and acute renal failure.[6, 10]

Cutaneous involvement is rare but can present as a diffuse maculopapular or papular eruption, folliculitis, papulonecrotic lesions, erythematous plaques and indurated perianal ulcerations with a granulomatous base and a brawny margins.[10]

Histoplasmosis can produce neurologic symptoms such as a meningoencephalitis that can lead to brain microabscess. Space occupying lesions resembling toxoplasmosis or a CNS lymphoma have been seen in patients with central nervous system histoplasmosis. Bilateral chorioretinitis with budding yeast visualized in the choroid retina and central retinal vein have been observed.[12, 13]

Some studies described gastrointestinal disease in patients with AIDS and disseminated histoplasmosis. The most common lesions are a mass or ulcer which can mimic inflammatory bowel disease or carcinoma.[12, 14]

Diagnosis

Diagnosis of histoplasmosis in any of the clinical manifestations is a very challenging task. Diagnosis depends on a high index o suspicion, knowledge of the clinical and epidemiologic features of the infection an through understanding of the uses and limitation of fungal cultural and serological laboratories procedures. The usual clinical specimens are often not revealing and attempts to develop special serologic and biochemical test have been made for years but the progress has been slow and the results are few.

The definitive diagnosis of histoplasmosis depends on the identification and culture of the fungus in histologic specimens. In disseminated histoplasmosis the highest yield is from bone marrow cultures which has a positive yield in over 7%% of cases.[1, 6, 12] Review of the bone marrow stained with Wright-Giemsa or Gomori's Methenamine Silver stain reveals a small intracellular yeast-like cells within macrophages. Table 3 shows the differences between H. capsulatum and other pathogens.

Table 3

Differential Diagnosis of Common Pathogens in Histologic Specimens

	Morphology	Periodic acid-schiff	Mucicarmine Statin
H. capsulatum	Intracellular yeast-like cells within macrophages	+	-
Cryptococcus neoformans	Extracellular negative staining with Indian ink	+	+
Candida albicans	Extracellular Pseudomycelian and mycelial forms	+	-
Pneumocystis carinii	Extracellular organism cup or boat shaped in methenamine -silver	-	-

Blood cultures using the centrifugation lysis technique are positive in 50-70% of cases. This technique has the advantage of improving the yield of blood culture and also permits a more rapidly culture identification (9 days versus 16 days using older techniques).[1]

Cutaneous challenge with histoplasmin is useful in epidemiologic studies but is not helpful for diagnosis because of resident widespread exposure in endemic regions. Residents in endemic areas have a positive skin test of 50% to 90%. Another inconvenient is that skin testing is negative in 50% of patients with disseminated histoplasmosis and patients with AIDS frequently presents cutaneous anerby. Skin testing with histoplasmin may boost the serum titer of antibody against the mycelial-phase antigen creating confusion in the interpretation of complement-fixation tests.[1, 2]

The most reliable serologic method for diagnosing histoplasmosis is comparing complement-fixation titers against mycelial and yeast antigens. Serologic test provide the basis for diagnosis in approximately 75% of self limited or asymptomatic forms of histoplasmosis. In these cases cultures and special stains are negative, the polysaccharide antigen can be found in only 15-20% of these patients.[1, 2] Serologic test revert to negative within 2 to 5 years in contrast to skin tests which remains positive for 10 years or more in 80% of infected persons. Thus despite skin test positive rates of 50 to 90%, within endemic areas background seropositivity rates range from 5-15% by complement fixation test and less than 1% by immunodiffusion.

Seropositivity can be demonstrated in over 90% of patients with symptomatic self-limited and cavitary histoplasmosis and in a lower proportion of those with asymptomatic or dissemiated histoplasmosis. In an appropriate clinical setting M of H precipitin bands obtained by immunodiffusion or complement fixing antibodies at titers or $\geq$ 1:32 strongly suggest the diagnosis of histoplasmosis. In patients with disseminated histoplasmosis complement fixation titers may be negative in up to 20% and when the test is positive they are often present in low titers, so titers of 1:8 or 1:16 provide a presumptive diagnosis if other diseases have been reasonably excluded.

The serologic tests have three limitations. First tests results may be falsely negative early in infection and in patients with immunosuppressive conditions. Second false positive results may occur with other fungal diseases and tuberculosis. Finally because these antibodies clear slowly, positive tests results may occur in patients with past histoplasmosis who now have other illnesses.[1]

Histoplasma polysaccharide antigen can be measured in urine, serum and cerebrospinal fluid by means of radioimmunoassay. Antigenuria has been found in 90% of patients with disseminated histoplasmosis. The assay of urine is particularly useful in diagnosing disseminated histoplasmosis since an assay for antigen in their serum is positive in only 50% of cases. The advantages of the detection of fungal antigen are that these tests do not rely on patients immuno-responses which is especially important in immunocompromised patients whose humoral immune responses may be attenuated or delayed. Another advantage is that this test is rapid and reproducible with a sensitivity in the range of 68% to 98% and specificity range of 98.4% and 100%. Finally this method appear to be a useful one and a means to monitor therapy efficacy.[1, 2, 12, 15]

Treatment in Disseminated Histoplasmosis

Therapy is always indicated in patients with disseminated histoplasmosis due to the high mortality rate. The use of amphotericin B can reduce the mortality of this condition to a range of 7 to 23%. Relapsing infection can occur in 5 to 23% of treated cases and occurs more frequently in patients receiving less than 30 mg per

kilogram of amphotericin B supporting a course of at least 35 mg per kilogram and at least 2 gr per kilogram in adults weighing less than 60 kilograms. Most relapses occur in the first year of treatment but follow up for at least 3 years is required to detect late recurrences. The causes for relapses include inadequate total doses of amphotericin B, underlying immunosuppression, endocarditis, infections of vascular graft or mycotic aneurysms, meningitis and possibly adrenal insufficiency. Since involvement of adrenal glands is found at autopsy in 80% to 90% of cases is necessary to perform tests to detect adrenal insufficiency.[1] Adrenal replacement therapy may prevent relapsing infection.

Disseminated histoplasmosis in AIDS patients has a high relapsing rate. A reasonable approach would be to give a 1.0 to 1.5 gram dosage of amphotericin B over a 6 to 8 week period of induction therapy, followed with fluconazole (100 mg) daily, Ketoconazole (400 mg daily) or amphotericin B (50 to 100 mg weekly).[1, 12]

Ketoconazole is effective in the treatment in non immunocompromised patients with response rates of 70 to 100%. The response rate is slower than the response to amphotericin B and relapses are more common.[1] Ketoconazole should not be used for the initial treatment of disseminated histoplasmosis in AIDS patients, as it been associated with treatment failures in patients with both normal host defenses and immunosuppression. Ketoconazole may be useful for the suppression of relapse following initial treatment with amphotericin B.[1] A dose of 400 mg per day was more effective than 800 mg per day in the National Institute of Health Nycoses Study largely because of toxicity with higher dose. The optimal duration of ketoconazole therapy has not been established but it should be at least 6 months and perhaps 1 year.[1, 2, 12] Table 4 presents other indications for antifungal therapy for Histoplasmosis.[1] We prefer for treatment the use of Amphotericin B.

Resumen: Presentamos la microbiología, patogénesis, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis diseminada. Se enfatizan las manifestaciones en el paciente infectado por VIH.

Table 4

Indications for Antifugal Therapy for Histoplasmosis

Indicated	Not Indicated
Acute pulmonary histoplasmosis (self limited)	Acute histoplasmosis Pulmonary disease
Chronic pulmonary histoplasmosis	Fibrosing mediastimitis Sarcoid-like
Disseminated histoplasmosis	Presumed ocular
Mediastimal granuloma with symptomatic obstruction	Primary inoculation in healthy individual
	Rheumatologic syndromes Pericarditis

Modified from Wheat[1]

Table 5

Treatment of Histoplasmosis

Clinical Stage	Severity	Treatment
Acute pulmonary	Mild	None
	Severe	amphotericin-B (AMB) 500mg total dose. Ketoconzole, 400mg qd for 6 months.
Chronic Cavity	Mild	Ketoconazole, 400mg qd for 6 months.
	Severe	AMB, 35mg/kg total dose
Mediastinal fibrosis		No effective treatment
Histoplasmamona		None
Mediastinal granuloma		None. Surgery can relieve obstruction in isolated situations. Ketoconazole. 200mg qd for 6 months, tried (uncontrolled observation)
Pulmonary disseminated Histoplasmosis (PDH)-normal host	Subacute or Chronic	Ketoconazole, 400-800mg qd for 6-12 months or AMB 40 mg/kg total dose
PHD-immunocompromised	Acute	AMB, 40mg/kg total dose
PDH-AIDS		AMB, 1g initially, then 50-80mg g week suppression Itraconazole suppression appears promising

Taken from: Johnson Philip and Saros, George: Current therapy of major fungal diseases of the lung. Infect. Dis. Clin. North Am. 1991; 5(3):637.[16]

References

1. **Wheat L Josepth:** Systemic fungal infections diagnosis and treatment I: histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am. 1988; 2:841-859
2. **Hammarstem James E, Hammrstem James F.** Histoplasm osis recognition and treatment. Hosp Pract 1990; 25:95-126
3. **Goodwin Robert A, Des Prez RM.** Histoplasma capsulatum. In: Mandell G., Douglas R.G., and Benett, LM. eds: Principles and Practice of Infectious Diseases, 2nd Ed., New York; Wiley Medical Publications. 1985; 1468-1476
4. **Goodwin Robert A, Loyd James E, Des Prez RM.** Histoplasmosis in normal hosts. Medicine 180; 60:231-262
5. **Alsip Steven, Dismukes William E.** Approach to the patient with suspect histoplasmosis. In: Remington J.S., Swartz M.N., eds: Current Clinical Topics in Infectious Diseases. New York: McGraw-Hill. 1986; 7:254-293
6. **Chernoff David.** Histoplasmosis. In: Cohen PT, Volberding Paul A., eds: The AIDS Knowledge base. Walthon Mass; The Medical Publishing Group 1990; 6.3.4-1-6.3.4-3
7. **Mandell William, Goldberg David, Neu Harold.** Histoplasmosis in patients with AIDS. Am J Med 1986; 81:974-976
8. **Graybill John R.** Histoplasmosis and AIDS. J Infect Dis 1988; 158:623-626
9. **Martin Ralph, William Tennyson, Montalvo Norman.** AIDS with disseminated histoplasmosis. J Fam Pract 1989; 29:628-632

10. **Gottlieb M, Marriott D.** Disseminated histoplasmosis in an AIDS patient. Aust N.Z.J. Med 1990; 20:621-622
11. **Johnson Phillip C, Khardory Nancy.** Progressive disseminated histoplasmosis in patients with AIDS: Am J Med 1988; 85:152-158
12. **Minamoto Grace, Armstrong D.** Fungal infections in AIDS; Histoplasmosis and Coccidiodomycosis. Infect Dis Clin North Am 1988; 2:447-456
13. **Anaissie Elias and Fainstein Victor.**Central nervous system histoplasmosis: An unappreciated complication of acquired immunodeficiency syndrome. Amer J Med 1988; 84:215-217
14. **Cappel Mitchell S, Mandell William.** Gastrointestinal histoplasmosis. Dig Dis Sci 1988; 33:353-360
15. **Wheat L Joseph.** Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of histoplasma capsulatum antigen in serum and urine specimens: N Engl J Med 1986; 314:83-88
16. **Johnson Philip, Saros George.** Current therapy of major fungal diseases of the lung. Infect Dis Clin North Am 1991; 5:637-641

Noticias de la Ama
Ama News

RECENT MEASLES EPIDEMIC A WARNING TO FIX IMMUNIZATION PROGRAM

Chicago—The recent measles epidemic may be a warning flag of problems with our system of primary health care, according to an article in this week's *Journal of the American Medical Association.*

The United States experienced a marked increase in measles cases during 1989 and 1990. Almost one-half of all cases ocurred in unvaccinated preschool children, mostly minorities, reports the National Vaccine Advisory Committee. The Committee was created by the U.S. Public Health Service to coordinate government and non-government activity in vaccine research, production and use.

"The principal cause for the epidemic is failure to provide vaccine to vulnerable children on schedule," writes the Committee. "Major reasons for the low vaccine coverage exist within the health care system itself, which creates barriers to obtaining immunization and fails to take advantage of many opportunities to provide vaccines to children."

During 1989, more than 18,000 cases and 41 deaths were reported, the largest number of reported cases since 1978 and the largest number of deaths in almost two decades. The epidemic intensified during 1990 when more than 25,000 cases occurred and more than 60 deaths were reported.

"Ideally, immunizations should be given as apart of a comprehensive child health care program. However, immunization cannot await the development of such an ideal system. Essential changes can and should be made now," the Committee writes.

Specific recommendations made by the Committee to fix the immunization dilemma include:

* Improved availability of vaccine;
* Improved management of immunization services;
* Improved capacity to measure childhood immunization status;
* The implementation of a two-dose measles vaccine strategy (given in the measles-mumps-rubella vaccine);
* Laboratory, epidemiologic and operational studies to further define the determinants of decreased vaccine coverage and to develop new combinations of vaccines that can be administered earlier in life.

The Committee concludes that implementation of all recommendations will require a net increase of immunization funds by $40 million to $50 million annually.

STANDARIZED PATIENTS HELP TRAIN MEDICAL STUDENTS

Chicago—People who are trained to act out illnesses or medical conditions, called standarized patients (SP), can help medical students develop examining and diagnosis skill, according to an article published in this Wednesday's Journal of the American Medical Association.

"The primary objective for SP encounters... is to assist in instruction of fundamental medical interviewing and physical examination skills", writes Michael A. Ainsowrth, MD, of the Department of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, with colleagues. "This goal is readily achieved when asking an SP to learn a script of a patient with chest pain and respond to student questions accurately and consistently".

They write that current methods of clinical evaluation are imperfect. "Traditional judgments of clinical compentence are based on evalutions by clinical teachers in the setting of patient care", they say. "The reliability of this approach is limited by the uncontrolled nature of the clinical environment, especially the lack of standarization among observers, and the infrequent direct sampling of clinical skills".

The UTMB program, in place since the mid-1970s, uses about 60 SPs ranging in age from 13 to 72 years. Advanced SPs are trained to provide feedback and evaluations.

SPs are trained and their performances are periodically evaluated by staff for accuracy and fidelity. SPs are paid an average of $10 per hour for their participation; a more involved examination merits greater compensation.

The authors say about 70 percent of U.S. and Canadian medical schools report using SPs as part of their training programs, but the average school has used them only an average of four years.

"As accreditarion agencies... require greater accountability for the educational outcomes of medical training and competency of graduates, the stimulus for more objective measurements of clinical skills is likely to grow", they write. "Assessment of clinical skills with SPs at regular intervals, as practiced at UTMB, is uniquely suited to longitudinal analysis of examine compentence, permiting institutions to track students' performance as they progress through the curriculum".

continúa en pag. 41

Cytomegalovirus Infection

Consuelo Climent, M.D.* Ramón Vélez, M.D.** Jose A. Capriles, M.D.***

Summary: Post-transfusion CMV infection most frequently results in asymptomatic seroconversion. Among immunocompetent patients only seronegative pregnant women require such products because of the risk of fetal CMV infection. In selected groups of immmunocompromised patients, significant disease can occur. It is desirable to provide blood and blood components with reduced CMV risk to the following patients: seronegative infants weighting less than 1200g at birth, seronegative bone marrow transplant patients who receive marrow from seronegative donors and seronegative renal transplant patients receiving kidneys from seronegative donors. Heart and liver transplantation seronegative patients may receive seronegative blood if the donor is seronegative.

CMV - seronegative HIV infected cases may also be transfused with CMV - seronegative blood.

HISTORY

A 1150g premature baby girl was born to a 24 year old woman, G3, P3, AbO. The pregnancy had no complications until the 30th week of gestation, when spontaneous labor began. A cesarean section was performed due to fetal distress. The baby was intubated and admitted to the neonatal intensive care unit (NICU).

During the next four weeks the infant had a fluctuating clinical condition, due to respiratory distress, hypoxia, and patent ductus arteriosus requiring respiratory support. Exchange transfusion was performed due to high bilirubin levels (15mg/dL) at 48 hours of age. She also received 40ml of packed RBC's mostly due to iatrogenic anemia. On day 30 of hospitalization the baby developed mild hepatomegaly, gray mottled skin appearance, pallor, and deteriorating respiratory status which increased the respiratory support requirements. A diagnosis of pneumonitis was established. Atypical lymphocytosis was evident in the peripheral blood and CMV was cultured from the infant's urine. The mother was seronegative for antibodies to CMV. There was no splenomegaly or thrombocytopenia. There was evidence of elevated AST (80u/ml). The anti-CMV titer of the infant peaked at 1:256. The respiratory symptoms relieved gradually and by day 50 the patient no longer needed pulmonary support. The clinical condition of the infant improved and she was transferred from NICU on day 60 and was discharged home on day 86.

I. What is the role of transfusion in CMV infection?

Cytomegalovirus can establish latent infection, (with infection of the host for life) remaining dormant in peripheral leukocytes. Once infected, humans may shed CMV in various body fluids, including blood, breast milk and urine.

These characteristics are important in understanding the role of transfusion in causing CMV infection. Blood donors with CMV latent infection are capable of transmitting the virus to the recipient through formed blood elements, principally leukocytes. It is also important to keep in mind that the available data suggests that the incidence of transfusion - associated CMV disease varies from one geographic region to another and may be related to the epidemiology of CMV in these areas.

II. What patients are at risk of developing post-transfusion CMV infection?

A. Immunocompentent patients

In immunocompetent patients, three types of CMV infections are possible from blood transfusion.

1. Primary infection occurs when a previously unexposed recipient is transfused with blood from a donor who is latently or actively infected.
2. Reactivated infection is seen in CMV seropositive recipients transfused with blood from either a seropositive or seronegative donor.
3. Reinfection, occurs in patients who are CMV infected before transfusion and are transfused with a CMV strain different from the donor's blood.

Post transfusion CMV infection in healthy persons usually results in asymptomatic seroconversion. If disease occurs, the illness resembles a mild mononucleosis-like syndrome. Therefore, except for seronegative pregnant women in whom the fetus is vulnerable, blood products having reduced risk of CMV transmission are not required.

B. Immunocompromised patients

CMV infection in an immunocmpromised patient can produce significant morbidity and mortality. In these

*Assistant Professor of Department of Pathology School of Medicine, Medical Sciences Campus, UPR.

**Assistant Professor of Department of Pathology School of Medicine, Medical Sciences Campus, UPR.

***Assistant Professor of Department of Pediatrics, Medical Sciences Campus, UPR, and San Juan City Hospital.

Supported by grant SRC(M) 1 K07HL02671-01, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland.

patients, infection causes pneumonitis, hepatic dysfunction, hepatosplenomegaly and hematologic abnormalities. Because of the severity of these infections, transmission of CMV by blood transfusion to immunocompromised persons should be minimized.

Immunocompromised patients who may require selected blood products to prevent transfusion-transmitted CMV disease include:

1. **Neonate.**

A large prospective study done by Yeager et al[1] showed that significant factors for transfusion-acquired CMV infection and disease in the neonate are birth weight less than 1200g, a seronegative mother, 50ml or more of blood transfused, and exposure to a seropositive donor. Luthardt and co-workers[2] first suggested the connection between seropositive blood used for exchange transfusion. Postnatal acquisition from the environment is probably less common and may be benign, although lower respiratory illness may occur.[3]

2. **Organ and tissue transplant recipients**

a. **Allogenic bone marrow transplantation:** cytomegalovirus is the most common infection recognized after allogenic bone marrow transplantation and is associated with death more frequently than any other infectious agent in these patients. Two published studies[4, 5] verify that blood products from CMV-seronegative donors should be given to seronegative transplant recipients who receive bone marrow from a CMV seronegative donor.

b. **CMV seronegative kidney transplant** - patients who receive kidneys from CMV seronegative donors should receive blood transfusions from CMV-seronegative donors.[6]

c. **Heart transplant.** Although blood transfusion did not increase the risk of post-transplantation CMV infection,[7] CMV is a frequent cause of post-transplantation fever and seems to increase the risk of bacterial and fungal infections.[8, 9] Thus, blood with a reduced risk of transmitting CMV should be given to seronegative cardiac transplant patients who receive hearts from seronegative cardiac transplant patient who receive hearts from seronegative donors.

d. **Liver transplant.** Although data concerning the risk of CMV acquisition from blood transfusions to patients undergoing liver transplant are inconclusive or insufficient,[10] the serious morbidity experienced by these patients during primary CMV infection, justifies the use of specialized blood products to reduce the risk of post-transfusion CMV infection in seronegative patients given seronegative donor organs.[11]

e. **Other immunocompromised patients:** Although almost all HIV infected patients are likely to be infected with CMV,[12] blood products with a reduced risk of CMV transmission should be considered for those few seronegative patients who require blood transfusion.

Patients undergoing splenectomy because of trauma often required large amounts of blood. Because many are young adults and more likely to be CMV seronegative, they may be at risk of transfusion-acquired infection.[13, 14]

III. How can post-transfusion CMV infection be prevented?

Transfusion - associated CMV disease can be prevented by donor screening, component preparation and immunoprophylaxis. Retrospective analyses of transfused patients and their blood donors[15, 16] and prospective studies of transfusion recipients given CMV - seronegative blood[17, 18, 19] have clearly shown that blood product from CMV - seronegative donors carry a very low risk of transmitting CMV. Several tests to measure IgG - specific or total antibodies are routinely used to provide CMV - seronegative donor units for patients at risk.[18]

Leukocyte-depleted blood by freezing-deglycerolization has been shown effective in preventing transfusion acquired CMV infection.[19, 20, 21] This product probably does not transmit the virus because it is depleted of leukocytes. Other leukocyte poor products also may be effective, but data to substantiate this possibility are preliminar.

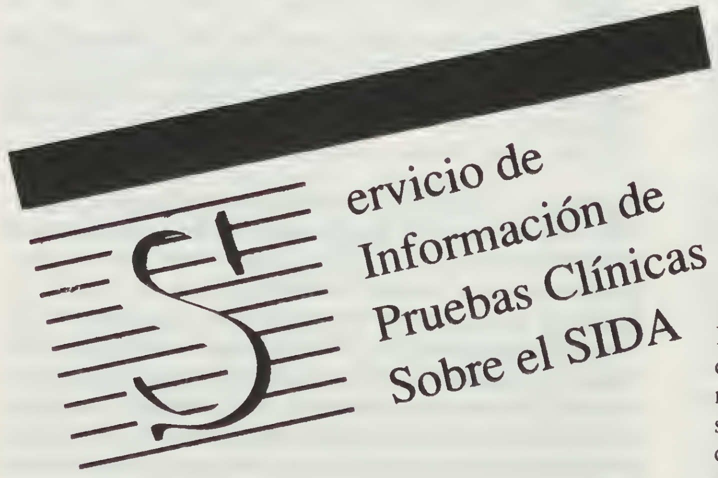
Recent work involving prevention of cytomegalovirus infection by cytomegalovirus immunoglobulin in bone marrow transplant recipients has shown promising results.[22]

Resumen: La seroconversión asintomática es el resultado más frecuente de la infección post-transfusión con el Citomegalovirus (CMV). Entre los pacientes inmuno competentes, sólo las mujeres embarazadas han de requerir de productos de sangre de donantes CMV negativos por el riesgo de infección al feto. Manifestaciones clínicas significativas de la infección pueden ocurrir en grupos selectos de pacientes inmunocomprometidos. Se recomienda sangre y sus derivados con riesgo mínimo de CMV a los siguientes pacientes: infantes seronegativos con peso al nacer menor 1200 gramos, pacientes transplantados con médula ósea de donantes seronegativos y pacientes de transplante renal que recibieron riñones de donantes CMV negativos. Pacientes de transplante de corazón seronegativos pueden recibir sangre de donantes seronegativos. Casos infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana seronegativos para CMV también son transfundidos con sangre seronegativa para el CMV.

References

1. **Yearger AS, Grumet FC, Hafleigh EB, et al.** Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. J Pediatr 1981; 98:281-287
2. **Luthardt TH, Siebert H, Losel I.** [Cytomegalievirus - infektionen bei kindern mit Blutaustausch transfusion in Neugeborenenalter. Klin. Wochens chr 1971; 49:81
3. **Stagna S, Whitley RJ.** Herpes-virus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. N Engl J Med 1985; 313:1270
4. **Bowden RA, Sayers M, Flounoy N, et al.** Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation N Engl J Med 1986; 314:1006-1010
5. **Mackinnon S, Burnett AK, Crawford RJ, et al.** Seronegative blood products prevent primary cytomegalovirus after bone marrow transplantation. J Clin Pathol 1988; 41:948-950

6. **Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE, Oliver D, et al.** Multicenter seroepidemiologic study of the impact of cytomegalovirus infection on renal transplantation. Transplantation 1985; 40:243-249
7. **Gorensek MJ, Steward RW, Keys TF, et al.** A multivariate analysis of the risk of cytomegalovirus infection in heart transplant recipients. J Infect Dis 1988; 157:515-522
8. **Rand RH, Pollard RB, Merigan TC.** Increased pulmonary superinfections in cardiac transplant patients undergoing primary cytomegalovirus infection. N Engl J Med 1978; 298:951-953
9. **Gerenser MJ, Stewart RW, Keys TF, et al.** Symptomatic cytomegalovirus infection as a significant risk factor for major infections after cardiac transplantation. J Infect Dis 1988; 158:884-887
10. **Singh N, Dummer JS, Kusne S, et al.** Infections with cytomegalovirus and other herpes virus in 121 liver transplant recipients: Transmission by donated organ and the effect of OKT3 antibodies. J Infect Dis 2988; 158:.124-131
11. **Tegtmeier G.** Posttransfusion Cytomegalovirus infections. Arch Path Lab Med 1989; 113:236-245
12. **Quinnan GV Jr, Masur H. Rook AH, et al.** Herpes virus infection in the acquired immuno deficiency syndrome JAMA 1984; 252:72-77
13. **Drew WL, Miner RC.** Transfusion - related cytomegalovirus infection following noncardiac surgery - JAMA 1981; 247:2389-2391
14. **Baumgrtner JD, Glauser MP, Burgo-Black AL, et al.** Severe cytomegalovirus infection in multiple transfused, splenectomised, trauma patients. Lancet 1982; 63-66
15. **Monif GRG, Daicoff FL, Flory LF.** Blood as a potential vehicle for the cytomegalovirus. Am J Obstet Gynecol 1976; 126:445-448.
16. **Lamberson HV, McMillan JA, Weiner LB, et al.** Prevention of transfusion associated cytomegalovirus (CMV) infections in neonates by screening blood donors for IgM to CMV. J Infect Dis 1988; 157:820-823
17. **Tegtmeier GE.** Transfusion - transmitted cytomegalovirus infections: significance and control. VOX Sang 1986; 52(suppl 1):22:30
18. **McHugh TM, Casawant CH, Wilbert JC, et al.** Comparison of six methods for the detection of antibody to cytomegalovirus in neonates. J Infect dis 1984; 150:334-339
19. **Tegtmeier GE.** The use of cytomegalovirus screened blood in neonates. Transfusion 1988; 28:201-3
20. **Brady MT, Milam JT, Anderson DC, et al.** Use of deglyceroliced red blood cells to prevent posttransfusion infection with cytomegalovirus in neonates. J Infect Dis 1984; 150:334-339
21. **Taylor BJ, Jacobs RF, Baker RL, et al.** Frozen deglycerolized blood prevents transfusion - acquired cytomegalovirus infection in neonates. Pediatr Infect Dis 1986; 188-191
22. **Meyers JD, Leszczynski J, Zaia JA, Fluornoy N, Newton B, Snydman DR.** Prevention of Cytomegalovirus infection by cytomegalovirus immune globulin after marrow transplantation. Ann Intern Med 1983; 98:442-6



AIDS Clinical Trials Information Service

The AIDS Clinical Trials Information Service (ACTIS) provides current information on federally and privately sponsored clinical trials being conducted to evaluated drugs and therapies to treat all stages of human immunodeficiency virus (HIV) infection in adults and children and to treat related opportunistic infections. ACTIS is a Public Health Service project provided collaboratively by CDC, the Food and Drug Administration (FDA), the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, and the National Library of Medicine (NLM).

The ACTIS database includes information on more than 300 clinical trials and more than 100 drugs being tested. Information is available on the purpose of the study protocol, the location, the eligibility requirements, the exclusion criteria, and the names and telephone numbers of contact persons. ACTIS provides information on all AIDS clinical trials sponsored by the National Institutes of Health and on studies of all treatments undergoing clinical testing for effectiveness in privately sponsored trials approved by FDA.

ACTIS is a resource for health professionals and for HIV-infected persons and their families. All calls are completely confidential. Health specialists provide information to callers over the telephone and can, on request, send callers a printout of a customized search of the clinical trials database. A bilingual health specialist is available for Spanish-speaking callers. ACTIS information can also be accessed through two online databases, AIDSTRIALS and AIDSDRUG, available through NLM.

ACTIS can be reached by calling (800) 874-2572 ([800]) TRIALS-A); fax: (301) 738-6616; TTY/TDD: (800) 243-7012; international line: (301) 217-0023. ACTIS is operated by CDC's National AIDS Clearinghouse.

Institute of Medicine Report on Shortage of Occupational and Environmental Medicine Physicians

In 1989, the Institute of Medicine (IOM) estimated a national shortage of 3100 to 5500 physicians with special competence in occupational and environmental (O-E) medicine. In 1991, an IOM subcommittee made six recommendations concerning how federal and state governments, medical schools, and medical societies can counter this shortage in a report entitled "Addressing the Physician Shortage in Occupationa and Environmetal Medicine." The study was sponsored by the Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), National Institute of Environmental Health Sciences, and Environmental Protection Agency.

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals

INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS*

In January 1978 a group of editors from some major biomedical journals published in English met in Vancouver, British Columbia, and decided on uniform technical requirements for manuscripts to be submitted to their journals. These requirements, including formats for bibliographic references developed for the Vancouver group by the National Library of Medicine, were published in three of the journals early in 1979. The Vancouver group evolved into the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). At the October 1981 meeting the requirements were revised slightly and published in a second edition in 1982. Since then the group has issued several separate statements, and these have been incorporated into the main part of this, the third, edition.

Over 300 journals have agreed to receive manuscripts prepared in accordance with the initial, previously published, requirements. It is important to emphasize what these requirements imply and what they do not.

Firstly, the requirements are instructions to authors on how to prepare manuscripts, not to editors on publication style. (But many journals have drawn on these requirements for elements of their publication styles).

Secondly, if authors prepare their manuscripts in the style specified in these requirements, editors of the participating journals will not return manuscripts for changes in these details of style. Even so, manuscripts may be altered by journals to conform with details of their own publication styles.

Thirdly, authors sending manuscripts to a participating journals should not try to prepare them in accordance with the publication style of that journal but should follow the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals."

Nevertheless, authors "*must also* follow the instructions to authors in the journal as to what topics are suitable for that journal and the types of papers that may be submitted (for example, original articles, reviews, case reports). In addition, the journal's instructions are likely to contain other requirements unique to that journal, such as number of copies of manuscripts, acceptable languages, length of articles, and approved abbreviations.

Participating journals are expected to state in their instructions to authors that their requirements are in accordance with "Uniform Requirements of Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" and to cite a published version.

This document will be revised at intervals. Inquires and comments from Central and North America about these requirements should be sent to Edward J. Huth, M.D., *Annals of Internal Medicine,* 4200 Pine Street, Philadelphia, PA 19104, USA; those from other regions should be sent to Stephen P. Lock, M.D., *British Medical Journal,* British Medical Association, Tavistock Square, London WC1H 9JR, United Kingdom. Note that these two journals provide secretarial services for the International Committee of Medical Journal Editors; they do not handle manuscripts intended for other journals. Papers intended for other journals should be sent directly to the offices of those journals.

Summary of Requirements

Type the manuscript double spaced, including title page, abstract, text, acknowledgments, references, tables, and legends.

Each manuscript component should begin on a new page, in the following sequence.

- Title page
- Abstract and key words
- Text
- Acknowledgments
- References
- Tables: each table, complete with title and footnotes, on a separate page
- Legends for illustrations

Illustrations must be good-quality, unmounted glossy prints usually 127 by 173 mm (5 by 7 in.) but no larger han 203 by 254 mm (8 by 10 in.).

Submit the required number of copies of manuscript and figures (see journal's instructions) in a heavy-paper envelope. The submitted manuscript should be accompanied by a covering letter, as described under "Submission of Manuscripts," and permissions to reproduce previously

*Edward J. Huth, M.D.; *Annals of Internal Medicine,* Kathleen King. M.R.C. Path.; *The Medical Journal of Australia Stephen P. Lock, M.D.; British Medical Journal:* George D. Lundberg, M.D.; *Journal of the American Medical Association;* Ian Munro, M.B.; *The Lancet;* Magne Nylenna, M.D.; *Tidskrift for Den Norske Laegeforening;* Roy Rada, M.D.; *Index Medicus;* Arnold S. Relman, M.D.; *New England Journal of Medicine;* Povl Rus, M.D.; *Journal of the Danish Medical Association and Danish Medical Bulletin;* Richard G. Robinson, Ch.M.; *New Zealand Medical Journal;* Bruce P. Squires, M.D.; *Canadian Medical Association Journal,* Dr. Ilkka Vartiovaara; *Finnnish Medical Journal;* Malcolm S. M. Watts, M.D.; *The Western Journal of Medicine.*

▶ Citations of this document should be to one of the sources listed below: INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS. Uniform requirements of manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med. 1988: 108:258-265* INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296 [In press]

published materials or to use illustrations that may identify human subjects.

Follow the journal's instruccions for transfer of copyright. Authors should keep copies of everything submitted.

Prior and Duplicate Publication

Most journals do not wish to consider for publication a paper on work that already has been reported in a published paper or is described in paper submitted or accepted for publication elsewhere. This policy does not usually preclude consideration of a paper that has been rejected by another journal or of a complete report that follows publication of a preliminary report, usually in the form of an abstract. When submitting a paper, an author should always make a full statement to the editor about all submissions and previous reports that might be regarded as prior or duplicate publication of the same or very similar work. Copies of such material should be included with the submitted paper to help the editor decide how to deal with the matter.

Multiple publication —that is, the publication more than once of the same study results, irrespective of whether the wording is the same— is rarely justified. Secondary publication in another language is one possible justification, provided the following conditions are met.

(a) The editors of both journals concerned are fully informed; the editor concerned with secondary publication should have a photocopy, reprint, or manuscript of the primary version.
(b) The priority of the primary publication is respected by a publication interval of at least two weeks.
(c) The paper for secondary publication is written for a different group of readers and is not simply a translated version of the primary paper; an abbreviated version will often be sufficient.
(d) The secondary version reflects faithfully the data and interpretations of the primary version.
(e) A footnote on the title page of the secondary version informs readers, peers, and documenting agencies that the paper was edited, and is being published, for a national audience in parallel with a primary version based on the same data and interpretations. A suitable footnote might read as follows: "This article is based on a study first reported in the [title of journal, with full reference]".

Multiple publication other than as defined above is not acceptable to editors. If authors violate this rule, they may expect appropriate editorial action to be taken.

Preliminary release, usually to public media, of scientific information described in a paper that has been accepted but not yet published is a violation of the policies of many journals. In a few cases, and only by arrangement with the editor, preliminary release of data may be acceptable, for example, to warn the public of health hazards.

Preparation of Manuscript

Type the manuscript on white bond paper, 216 by 279 mm ($8^{1}/_{2}$ by 11 in.) or ISO A4 (212 by 297 mm), with margins of at least 25mm (1 in.) Type only on one side of the paper. Use double spacing throughout, including title page, abstract, text, acknowledgment, references, tables, asnd legends for illustrations. Begin each of the following sections on separate pages; title page, abstract and key words, text, acknowledgment, references, individual tables, and legends. Number pages consecutively, beginning with the title page. Type the page number in the upper or lower right-hand corner of each page.

Title Page

The title page should carry 1) the title of the article, which should be concise but informative; 2) first name, middle initial, and last name of each author, with highest academic degree(s) and institutional affiliation; 3) name of department(s) and institution(s) to which the work should be attributed; 4) disclaimers, if any; 5) name and address of author responsible for correspondence about the manuscript; (6) name and address of author to whom requests for reprints should be addressed, or statement that reprints will not be available from the authors; 7) the source(s) of support in the form of grants, equipment, drugs, or all of these; and 8) a short running head or footline of no more than 40 characters (count letters and spaces) placed at the food of the title page and identified.

Authorship

All persons designated as authors should qualify for authorship. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content.

Authorship credit should be based only on substantial contributions to (a) conception and design, or analysis and interpretation of data; (b) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and on (c) final approval of the version to be published. Conditions (a), (b), and (c) must all be met. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship. General supervision of the research group is also not sufficient for authorship. Any part of an article critical to its main conclusions must be the responsibility of at least one author.

A paper with corporate (collective) authorship must specify the key persons responsible for the article; others contributing to the work should be recognized separately (see Acknowledgments and Other Information).

Editors may require authors to justify the assignment of authorship.

Abstract and Key Words

The second page should carry an abstract of no more than 150 words. The abstract should state the purposes of the study or investigation; basic procedures (selection of study subjects or experimental animals, observational and analytic methods); main findings (give specific data and their statistical significance, if possible); and the principal conclusions. Emphasize new and important aspects of the study or observations.

Below the abstract, provide, and identify as such, 3 to 10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing your article and that may be published with the abstract. Use terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of *Index Medicus;* if suitable MeSH terms are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.

Text

The text of observational and experimental articles is usually —but not necessarily— divided into sections with the headings Introduction, Methods, Results, and Discussion. Long articles may need subheadings within some sections to clarify their content, especially the Results and Discussion sections. Other types of articles such as case reports, reviews, and editorials are likely to need other formats. Authors should consult individual journals for further guidance.

Introduction: State the purpose of the article. Summarize the rationale for the study or observation. Give only strictly pertinent references, and do not review the subject extensively. Do not include data or conclusions from the work being reported.

Methods: Describe your selection of the observational or experimental subjects (patients or experimental animals, including controls) clearly. Identify the methods, apparatus (manufacturer's name and address within parenthesis marks [round brackets]), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Give references to established methods, including statistical methods (see below); provide references and brief descriptions for methods that have been published but are not well known; describe new or substantially modified methods, give reasons for using them, and evaluate their limitations. Identify precisely all drugs and chemicals used, including generic name(s), dose(s), and route(s) of administration.

Ethics: When reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional or regional) or with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. Do not use patients' names, initials, or hospital numbers, especially in any illustrative material. When reporting experiments on animals indicate whether the institution's or the National Research Council's guide for, or any national law on, the care and use of laboratory animals was followed.

Statistics: Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present then with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid sole reliance on statistical hypothesis testing, such as the use of *P* values, which fails to convey important quantitative information. Discuss eligibility of experimental subjects. Give details about randomization. Describe the methods for, and success of, any blinding of observations. Report treatment complications. Give numbers of observations. Report losses to observation (such as dropouts from a clinical trial). References for study design and statistical methods should be to standard works (with pages stated) when possible rather than to papers where designs or methods were originally reported. Specify any general-use computer programs used.

Put general descriptions of methods in the Methods section. When data are summarized in the Results section, specify the statistical methods used to analyze them. Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess its support. Use graphs as an alternative to tables with many entries; do not duplicate data in graphs and tables. Avoid non-technical uses of technical terms in statistics, such as "random" (which implies a randomizing device), "normal," "significant," "correlation," and "sample." Define statistical terms, abbreviations, and most symbols.

Results: Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all the data in the tables, illustrations, or both; emphasize or summarize only important observations.

Discussion: Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. Do not repeat in detail data or other material given in the Introduction or the Results section. Include in the Discussion section the implications of the findings and their limitations, including implications for future research. Relate the observations to other relevant studies. Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statement and conclusions not completely supported by your data. Avoid claiming priority and alluding to work that has not been completed. State new hypotheses when warranted, but clearly label them as such. Recommendations, when appropriate, may be included.

Acknowledgements

At an appropriate place in the article (title-page footnote or appendix to the text; see the journal's requirement) one or more statements should specify: (a) contributions that need acknowledging but do not justify authorship, such as general support by a departmental chairman; (b) acknowledgements of technical help; (c) acknowledgments of financial and material support, specifying the nature of the support; (d) financial relationships that may pose a conflict of interest.

Persons who have contributed intellectually to the paper but whose contributions do not justify authorship may be named and their function or contribution described, for example, "scientific adviser," "critical review of study proposal," "data collection," "participation in clinical trial." Such persons must have given their permission to be named. Authors are responsible for obtaining written permission from persons acknowledged by name because readers may infer their endorsement of the data and conclusions.

Technical help should be acknowledged in a paragraph separate from those acknowledging other contributions.

References

Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the next. Indentify references

in text, tables, and legends by arabic numerals within parenthesis marks. References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with a sequence established by the first identification in the text of the particular table or illustration.

Use the style of the examples below, which are based on the formats used by the U.S. National Library of Medicine in Index Medicus. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in *Index Medicus*. Consult *List of Journals Indexed in Index Medicus*, published annually as a separate publication by the Library and as a list in the January issue of *Index Medicus;* also see the list of journal titles and abbreviated titles at the end of this document.

Try to avoid using abstracts as references; "unpublished observations" and "personal communications" may not be used as references, although references to written, not oral, communications may be inserted (within parenthesis marks) in the text. Include among the references papers accepted but not yet published; designate the journal and add "in press" (within parenthesis marks). Information from manuscripts submitted but not yet accepted should be cited in the text as "unpublished observations" (within parenthesis marks).

The references must be verified by the author(s) against the original documents.

Examples of correct forms of references are given below.

Journals

1. Standard Journal Article (List all authors when six or less; when seven or more, list only first three and add et al).
You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980; 79:311-4
2. Corporate Author
The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. Lancet 1977; 2:242-4
3. No Author Given
Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas [Editorial]. Br. Med J 1981; 283:628
4. Journal Supplement
Mastri AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. Ann Intern Med 1980; 92(2 Pt 2):316-8
Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demostration of splenic activity by bone marrow scan [Abstract]. Blood 1979; 54(Suppl 1):26a.
5. Journal Paginated by Issue
Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Hosp Pract 1981; 16(Sep):24-5

Books and Other Monographs

6. Personal Author(s)
Eisen HN. Immunology: and introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974; 406
7. Editor, Compiler, Chairman as Author
Dausset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973; 12-8
8. Chapter in a Book
Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974; 457-72
9. Published Proceeding Paper
DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency wiht an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974; 44-6
10. Monograph in a Series
Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. In: Harris CC, ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press, 1980:54-6. (Stoner GD, ed. Methods and perspectives in cell biology; vol 1).
11. Agency Publication
Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States-1975. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1978; DHEW publication no. (PHS)78-1785, (Vital and health statistics; series 13; no 34)
12. Dissertation or Thesis
Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen [Dissertion]. Berkeley, California: University of California, 1965. 156 p.

Other Articles

13. Newspaper Article
Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain: discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. How the messengers work. Wall Street Journal 1977 Aug 12:1(col 1), 10(col 11).
14. Magazine Article
Roueche B. Annals of medicine: the Santa Claus culture. The New Yorker 1971 Sep 4:66-81

Tables

Type each table double spaced on a separated sheet. Do not submit tables as photographs. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. Give each column a short or abbreviated heading. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes all non standard abbreviations that are used in each table. For footnotes, use the following symbols, in this sequence: *, †, ‡, §, II, II, **, ††,....

Identify statistical measures of variations such as standard deviation and standard error of the mean.

Do not use internal horizontal and vertical rules.

Be sure that each table is cited in the text.

If you use data from another published or unpublished

source, obtain permission and acknowledge fully.

The use of too many tables in relation to the length of the text may produce difficulties in the layout of pages. Examine issues of the journal to which you plan to submit your paper to estimate how many tables can be used per 1000 words of text.

The editor, on accepting a paper, many recommend that additional tables containing important back-up data too extensive to publish be deposited with an archival service, such as the National Auxiliary Publication Service (NAPS) in the United States, or made available by the authors. In that event, an appropriate statement will be added to the text. Submit such tables for consideration with the paper.

Ilustrations

Submit the required number of complete sets of figures. Figures should be professionally drawn and photographed; freehand or typewritten lettering is unacceptable. Instead of original drawings, roentgenograms, and other material, send sharp, glossy black-and-white photographic prints, usually 127 by 173 mm (5 by 7in.) but no larger than 203 by 254 mm (8 by 10 in.). Letters, numbers, and symbols should be clear and even throughout, and of sufficient size that when reduced for publication each item will still be legible. Titles and detailed explanations belong in the legends for illustrations, not on the illustrations themselves.

Each figure should have a label pasted on its back indicating the number of the figure, author name, and the top of the figure. Do not write on the back of the figures, or scratch or mar them using paper clips. Do not bend figures or mount them on cardboard.

Photomicrographs must have internal scale markers. Symbols, arrows, or letters used in the photomicrographs should contract with the background.

If photographs of persons are used, either the subjects must not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the photograph.

Figures should be numbered consecutively according to the order in which they have been first cited in the text. If a figure has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. Permission is required, irrespective of authorship or publisher, except for documents in the public domain.

For illustrations in color, ascertain whether the journal requires color negatives, positive transparencies, or color prints. Accompanying drawings marked to indicate the region to be reproduced may be useful to the editor. Some journals publish illustrations in color only if the author pays for the extra cost.

Legends for Illustrations

Type legends for illustrations double spaced, starting on a separate page, with arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are use to identify parts of the illustrations, identify and explain each one clearly in the legend. Explain internal scale and identify method of staining in photomicrographs.

Units of Measurement

Measurements of length, weight, and volume should be reported in metric units (metre, kilogram, litre) or their decimal multiples.

Temperatures should be given in degrees Celsius. Blood pressures should be given in millimetres of mercury.

All hematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Editors may request that alternative or non-SI units be added by the author before publication.

Abbreviations and Symbols

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstract. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement

Submission of Manuscripts

Mail the required number of manuscript copies in a heavy-paper envolope, enclosing the manuscript copies and figures in cardboard, if necessary, to prevent bending of photographs during mail handling. Place photographs and transparencies in a separate heavy-paper envelope.

Manuscripts must be accompanied by a covering letter. This must include (a) information on prior or duplicate publication or submission elsewhere of any part of the work; (b) a statement of financial or other relationships that might lead to a conflict of interest; (c) a statement that the manuscript has been read and a approved by all authors; and (d) the name, address, and telephone number of the corresponding author, who is responsible for communicating with the other authors about revisions and final approval of the proofs. The letter should give any additional information that may be helpful to the editor, such as the type of article in the particular journal the manuscript represents and whether the author(s) will be willing to meet the cost of reproducing color illustrations.

The manuscript must be accompanied by copies of any permissions to reproduce published material, to use illustrations or report sensitive personal information of identifiable persons, or to name persons for their contributions.

Participating Journals

The journals listed in Table 1 are those that notified the ICMJE of their willingness to consider for publication manuscripts prepared in accordance with the guideance given in the second (1982) edition of the Uniform Requirements for the Submission of Manuscripts to Biomedical Journals. Their listing here does not imply that they endorse this present version (3rd) of "Uniform Requirements...". The *Index Medicus* abbreviations for journal titles are given within square brackets.

Table 1 Journals Participating in the Uniform Requirements Agreement

Acta Medica Colombiana [Acta Med Colomb]
Acta Orthopaedica Scandinavica [Acta Orthop Scand]
Acta Paediatrica Japonica [Acta Paediatr Jpn (Overseas)]
Acta Paediatrica Scandinavica [Acta Paediatr Scand]
Acta Pharmacologica Sinica [Acta Pharmacol Sin]
Activox [Activox]
AIDS: An International Bimonthly Journal [AIDS]
American Family Physician [Am Fam Physician]
The American Journal of Cardiology [Am J Cardiol]
The American Journal of Clinical Nutrition [Am J Clin Nutr]
American Journal of Diseases of Children [Am J Dis Child]
The American Journal of Emergency Medicine [Am J Emerg Med]
American Journal of Epidemiology [Am J Epidemiol]
American Journal of Hospital Pharmacy [Am J Hosp Pharm]
The American Journal of Human Genetics [Am J Hum Genet]
The American Journal of Medicine [Am J Med]
American Journal of Obstetrics and Gynecology [Am J Obstet Gynecol]
American Journal of Optometry and Physiological Optics [Am J Optom Physiol Opt]
The American Journal of Pathology [Am J Pathol]
The American Journal of Psychiatry [Am J Psychiatry]
The American Journal of Public Health [Am J Public Health]
AJR: American Journal of Roentgenology [Am J Roentgenol]
The American Journal of Surgery [Am J Surg]
American Review of Respiratory Disease [Am Rev Respir Dis]
The American Surgeon [Am Surg]
Anaesthesia [Anaesthesia]
Anaesthesia and Intensive Care [Anaesth Intensive Care]
Anesthesia and Analgesia [Anesth Analg]
Annals of Clinical Biochemistry [Ann Clin Biochem]
Annals of Clinical and Laboratory Science [Ann Clin Lab Sci]
Annals of Internal Medicine [Ann Intern Med]
The Annals of Otology, Rhinology and Larynogology [Ann Otol Rhinol Laryngol]
Annals of the Rheumatic Diseases [Ann Rheum Dis]
The Annals of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada [Ann R Coll Physicians Surg Can]
Annnals of the Royal College of Surgeons of England [Ann R Coll Surg Engl]
Annals of Surgery [Ann Surg]
The Annals of Thoracic Surgery [Ann Thorac Surg]
Annals of Tropical Paediatrics [Ann Trop Paediatr]
Archives of Dermatology [Arch Dermatol]
Archives of Disease in Childhood [Arch Dis Child]
Archives of General Psychiatry [Arch Gen Psychiatry]
Archives of Internal Medicine [Arch Intern Med]
Archives of Neurology [Arch Neurol]
Archives of Ophthalmology [Arch Ophthalmol]
Archives of Otolarynogology—Head and Neck Surgery [Arch Otolaryngol]
Archives of Pathology and Laboratory Medicine [Arch Pathol Lab Med]
Archives of Surgery [Arch Surg]
Archivos de Investigación Médica [Arch Invest Med (Mex)]
Arizona Medicine [Ariz Med]
Arteriosclerosis: A Journal of Vascular Biology and Thrombosis [Arteriosclerosis]
Australasian Journal of Dermatology [Australas J Dermatol]
Australian and New Zealand Journal of Medicine [Aust NZ J Med]
Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology [Aust NZ J Opthalmol]
The Australian and New Zealand Journal of Surgery [Aust NZ J Surg]
Australian Family Physician [Aust Fam Physician]
Australian Journal of Hospital Pharmacy [Aust J Hosp Pharm]
Australian Orthoptic Journal [Aust Orthopt J]
Australian Paediatric Journal [Aust Paediatr J]
Bangladesh Journal of Child Health [Bangladesh J Child Health]
Bibliothek for Laeger [Bibl Laeger]
Biomedical Bulletin [Biomed Bull]
Boletín de Asociación Médica de Puerto Rico [Bol Asoc Med PR]
Boletín Médico del Hospital Infantil de Mexico [Bol Med Hosp Infant Mex]
Bordeaux Medical [Bord Med]
Brain and Development [Brain Dev]
British Dental Journal [Br Dent J]
British Heart Journal [Br Heart J]
British Homoeopathic Journal [Br Homoeopath J]
British Journal of Anaesthesia [Br J Anaesth]
British Journal of Industrial Medicine [Br J Ind Med]
British Journal of Occupational Therapy [Br J Occup Ther]
British Journal of Ophthalmology [Br J Ophthalmol]
British Journal of Pain [Br J Pain]
British Journal of Rheumatology [Br J Rheumatol]
British Journal of Surgery [Br J Surg]
British Medical Bulletin [Br Med Bull]
British Medical Journal [Br Med J]
Bulletin of the Medical Library Association [Bull Med Libr Assoc]
British Osteopathic Journal [Br Osteopath J]
Bulletin of the World Health Organization [Bull WHO]
Canadian Family Physician[Can Fam Physician]
Canadian Journal of Anaesthesia [Can J Anaesthes]
Canadian Journal of Comparative Medicine [Can J Comp Med]
Canadian Journal of Public Health [Can J Public Health]
Canadian Journal of Surgery [Can J Surg]
Canadian Medical Association Journal [Can Med Assoc J]
Canadian Veterinary Journal [Can Vet J]
Cardiovascular Research [Cardiovasc Res]
Central African Journal of Medicine [Cent Afr J Med]
Cephalagia [Cephalalgia]
Chest [Chest]
Chinese Journal of Anesthesiology [Chin J Anesthesiol]
Chinese Journal of Cardiovascular Disease [Chin J Cardiovasc Dis]
Chinese Journal of Dermatology [Chin J Dermatol]
Chinese Journal of Digestion [Chin J Dig]
Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism [Chin J Endocrinol Metab]
Chinese Journal of Epidemiology [Chin J Epidemiol]
Chinese Journal of Experimental Surgery [Chin J Exp Surg]
Chinese Journal of Geriatology [Chin J Geriatol]
Chinese Journal of Hematology [Chin J Hematol]
Chinese Journal of Hospital Administration [Chin J Hosp Adm]
Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Disease [Chin J Ind Hyg Occup Dis]
Chinese Journal of Infectious Diseases [Chin J Infect Dis]
Chinese Journal of Internal Medicine [Chin J Intern Med]
Chinese Journal of Medical History [Chin J Med Hist]
Chinese Journal of Medical Laboratory Technology [Chin J Med Lab Technol]
Chinese Journal of Microbiology and Immunology [Chin J Microbiol Immunol]
Chinese Journal of Nephrology [Chin J Nephrol]
Chinese Journal of Neurology and Psychiatry [Chin J Neurol Psychiatr]
Chinese Journal of Neurosurgery [Chin J Neurosurg]
Chinese Journal of Nuclear Medicine [Chin J Nucl Med]
Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology [Chin J Obstet Gynecol]
Chinese Journal of Oncology [Chin J Oncol]
Chinese Journal of Ophthalmology [Chin J Ophthalmol]
Chinese Journal of Organ Transplantation [Chin J Organ Transplant]
Chinese Journal of Orthopedics [Chin J Orthop]
Chinese Journal of Otolaryngology [Chin J Otolaryngol]
Chinese Journal of Pathology [Chin J Pathol]
Chinese Journal of Pediatric Surgery [Chin J Pediatr Surg]
Chinese Journal of Pediatrics [Chin J Pediatr]
Chinese Journal of Physical Medicine [Chin J Phys Med]
Chinese Journal of Physical Therapy [Chin J Phys Ther]
Chinese Journal of Plastic Surgery and Burns [Chin J Plast Surg Burn]
Chinese Journal of Preventive Medicine [Chin J Prev Med]
Chinese Journal of Preventive Medicine [Chin J Prev Med]
Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection [Chin J Radiol Med]
Chinese Journal of Radiology [Chin J Radiol]
Chinese Journal of Stomatology [Chin J Stomatol]
Chinese Journal of Surgery [Chin J Surg]
Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases [Chin J Tuberc Respir Dis]
Chinese Journal of Urology [Chin J Urol]
Chronic Diseases in Canada [Chronic Dis Can]
Circulation [Circulation]

Clinica Chimica Acta [Clin Chim Acta]
Clinical Chemistry [Clin Chem]
Clinical and Experimental Optometry [Clin Exp Optom]
Clinical Diabetes [Clin Diabet]
Clinical and Investigative Medicine [Clin Invest Med]
Clinical Pediatrics [Clin Pediatr (Phila)]
Clinical Pharmacology and Therapeutics [Clin Pharmacol Ther]
Clinical Pharmacy [Clin Pharm]
Clinical Preventive Dentistry [Clin Prev Dent]
Community Dentistry and Oral Epidemiology [Community Dent Oral Epidemiol]
Community Medicine [Community Med]
Cuadernos del Hospital de Clinicas [Cua Hosp Clin]
Danish Dental Journal [Dan Dent J]
Danish Medical Bulletin [Dan Med Bull]
Diabetes [Diabetes]
Diabetes Care [Diabetes Care]
Diabetes Journal [Diabetes J]
Diabetologia [Diabetologia]
Diagnostic Cytopathology [Diagn Cytopathol]
Drug Intelligence and Clinical Pharmacy [Drug Intell Clin Pharm]
Environmental Medicine [Environ Med]
European Heart Journal [Eur Heart J]
European Journal of Cancer and Clinical Oncology [Eur J Cancer Clin Oncol]
European Journal of Clinical Investigation [Eur J Clin Invest]
European Journal of Respiratory Diseases [Eur J Respir Dis]
European Journal of Rheumatology and Inflammation [Eur J Rheumatol Inflamm]
Family Medicine [Fam Med]
Family Practice Research Journal [Fam Pract Res J]
The Finnish Medical Journal [Finn Med J]
Gastroenterology [Gastroenterology]
Gastrointestinal Endoscopy [Gastrointest Endosc]
Genitourinary Medicine [Genitourin Med]
Geriatrics [Geriatrics]
Gut [Gut]
Hawaii Medical Journal [Hawaii Med J]
Health Trends [Health Trends]
Hellenike Cheirougike [Hell Cheir]
Helleniki Iatrike [Hell Iatr]
Hong Kong Medical Technology Association Journal [Hong Kong Med Technol Assoc J]
Hospital Pharmacy [Hosp Pharm]
Iatrike [Iatrike]
Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology [Indian J Dermatol Venereol Lepr]
Indian Journal of Gastroenterology [Indian J Gastroenterol]
Indian Journal of Urology [Indian J Urol]
International Disability Studies [Int Disabil Stud]
International Journal of Epidemiology [Int J Epidemiol]
International Journal of Pediatric Nephrology [Int J Pediatr Nephrol]
International Surgery [Int Surg]
Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences [Isr J Psychiatry Relat Sci]
JAMA (Chicago) [JAMA]
The Journal of Allergy and Clinical Immunology [Ja Allergy Clin Immunol]
Journal of the American College of Cardiology [J Am Coll Cardiol]
Journal of the American Medical Association (see JAMA)
The Journal of Applied Nutrion [J Appl Nutr]
Journal of Biological Standardization [J Biol Stand]
Journal of the British Association for Immediate Care [J Br Assoc Immed Care]
Journal of the Canadian Association of Radiologists [J Can Assoc Radiol]
Journal of the Canadian Chiropractic Association [J Can Chiropr Assoc]
Journal of Cardiovascular Surgery [J Cardiovasc Surg]
Journal of Chronic Diseases [J Chronic Dis]
Journal of Clinical Gastroenterology [J Clin Gastroenterol]
Journal of Clinical Pathology [J Clin Pathol]
Journal of the Danish Medical Association (see Ugeskrift for Laeger)
The Journal of Diabetic Complications [J Diabetic Compl]
Journal of Diarrhoeal Disease Research [J Diarrhoeal Dis Res]
Journal of Epidemiology and Community Health [J Epidemiol Community Health]
Journal of the Faculty of Medicine Baghdad [J Fac Med Baghdad]
Journal of the Institute of Medicine [J Inst Med]
Journal of the Irish College of Physicians and Surgeons [J Ir Coll Physicians Surg]
The Journal of Laboratory and Clinical Medicine [J Lab Clin Med]
The Journal of Maternal and Child Health [J Maternal Child Health]
Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics [J Manipulative Physiol Ther]
Journal of Medical Ethics [J Med Ethics]
Journal of Medical Genetics [J Med Genet]
Journal of the National Cancer Institute [JNCI]
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry [J Neurol Neurosurg Psychiatry]
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology [J Neuropathol Exp Neurol]
The Journal of Nuclear Medicine [J Nucl Med]
Journal of Nuclear Medicine Technology [J Nucl Med Technol]
The Journal of Palliative Care [J Palliat Care]
Journal of Pathology [J Pathol]
Journal of Pharmacy Technology [J Pharm Technol]
Journal of Psychosomatic Research [J Psychosom Res]
Journal of the Royal Army Medical Corps [JR Army Med Corps]
Journal of the Royal College of Physicians of London [J R Coll Physicians Lond]
Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh [J R Coll Surg Edinb]
Journal of the Royal Naval Medical Service [J R Nav Med Serv]
Journal of the Vivekananda Institute of Medical Sciences [Vivekananda Inst Med Sci]
Lakartidningen [Lakartidningen]
The Lancet [Lancet]
Leprosy Review [Lepr Rev]
Malaysian Journal of Pathology [Malays J Pathol]
Manedsskrift for Praktisk Laegegerning [Manedsskr Prakt Laegegern]
Medicina Intensiva [Med Intensiv]
Medical Care [Med Care]
Medical and Pediatric Oncology [Med Pediatr Oncol]
The Medical Journal of Australia [Med J Aust]
Medical Laboratory Sciences [Med Lab Sci]
Medicina Clinica [Med Clin (Barc)]
Medicine (Oxford) [Medicine (Oxford)]
Military Medicine [Milit Med]
The Mount Sinai Journal of Medicine [Mt Sinai J Med (NY)]
National Medical Journal of China [Chung Hua I Hsueh Tsa Chih]
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [Ned Tijdschr Geneeskd]
Neurology [Neurology]
New Doctor [N Doctor]
The New England Journal of Medicine [N Engl J Med]
New York State Journal of Medicine [NY State J Med]
New Zealand Family Physician [NZ Fam Physician]
New Zealand Journal of Medical Laboratory Technology [NZ J Med Lab Technol]
New Zealand Medical Journal [NZ Med J]
Newfoundland Medical Association Journal [Newfoundland Med Assoc J]
Nigerian Medical Journal [Niger Med J]
No To Hattatsu [No To Hattatsu]
Nordisk Medicin [Nord Med]
North Carolina Medical Journal [NC Med J]
Nosokomaka Chronica [Nosokom Chron]
Nursing [Nursing]
Obstetrics and Gynecology [Obstet Gynecol]
Ophthalmology [Ophthalmology]
Otolaryngology and Head and Neck Surgery [Otolaryngol Head Neck Surg]
Papua New Guinea Medical Journal [Papua New Guinea Med J]
Pharmacy Management Combined with the American Journal of Pharmacy [Pharm Manage Comb Am J Pharm]
Pathology [Pathology]
Pediatric Emergency Care [Pediatr Emerg Care]
Peritoneal Dialysis Bulletin [Perit Dial Bull]
Pharmaceutisch Weekblad [Pharm Weekbl]
Pharmaceutisch Weekblad. Scientific Edition [Pharm Weekbl (Sci)]
Pharmacological Research Communications [Pharmacol Res Commun]
Pharmacotherapy [Pharmacotherapy]

The Physician and Sports Medicine [Physician Sports Med]
Postgraduate Doctor—Africa [Postgrad Doctor Afr]
Postgraduate Doctor—Asia [Postgrad Doctor Asia]
Postgraduate Medical Journal [Postgrad Med J]
Postgraduate Medicine [Postgrad Med]
Psychiatria Fennica [Psychiatr Fenn]
Public Health [Public Health]
Puerto Rico Health Sciences Journal [PR Health Sci J]
Quarterly Journal of Medicine [Q J Med]
Radiology [Radiology]
Revista Chilena de Pediatría [Rev Chil Pediatr]
Revista Clínica Española [Rev Clin Esp]
Revista de Gastroenterología de México [Rev Gastroenterol Mex]
Revista Española de Reumatología [Rev Esp Reumatol]
Revista Médica de Chile [Rev Med Chil]
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Rev Med Inst Mex Seguro Soc]
Revista Mexicana de Anestesiología [Rev Mex Anestesiol]
Revista Mexicana de Radiología [Rev Mex Radiol]
Salud Pública de México [Salud Pública Mex]
Saudi Medical Journal [Saudi Med J]
Scandinavian Journal of Dental Research [Scand J Dent Res]
Scandinavian Journal of Haematology [Scand J Haematol]
Schumpert Medical Quarterly [Schumpert Med Q]
Schweizerische Medizinische Wochenschrift [Schweiz Med Wochenschr]
Sexually Transmitted Diseases [Sex Transm Dis]
Shinkei Byorigaku [Shinkei Byorigaku]
South African Medical Journal [S Afr Med J]
Southern Medical Journal [South Med J]
The Springfield Clinic Medical Bulletin [Springfield Clin Med Bull]
Sri Lankan Family Physician [Sri Lankan Fam Physician]
Thorax [Thorax]
Tidsskrift for den Norske Laegeforening [Tidsskr Nor Laegeforen]
Transactions—American Society for Artificial Internal Organs [Trans Am Soc Artif Intern Organs]
Transfusion [Transfusion]
Tropical Gastroenterology [Trop Gastroenterol]
Ugeskrift for Laeger [Ugeskr Laeger]
Ulster Medical Journal [Ulster Med J]
Undersea Biomedical Research [Undersea Biomed Res]
Veterinary Radiology [Vet Radiol]
The West Virginia Medical Journal [W Va Med J]
The Western Journal of Medicine [West J Med]
WHO Chronicle [WHO Chron]
World Health Statistics Quarterly [World Health Stat Q]
World Medical Journal [World Med J]
Yale Journal of Biology and Medicine [Yale J Biol Med]

Continuación AMA News

JELLYFISH STING CAN CAUSE SUDDEN DEATH

Chicago—Jellyfish stings can be of special danger to small children, notes an article in this week's Journal of the American Medical Association.

Kenneth Bengston, MD, from the Dept. of Pahology, University of Texas Medical Branch, Galveston, with colleagues, reports a four-year-old boy dying from a jellyfish sting off the coast of Galveston in the summer of 1990. The healthy boy died of cardiac arrest 40 minutes after being carried out of the water with jellyfish tentacles wrapped around his left arm.

Sudden death cases have been reported in Australia where the Pacific box jellyfish lives; however, few cases of fatal reactions have been reported in the Northern Hemisphere. Those latter cases have all been attributed to the Portuguese man-of-war.

The researchers comment that after the sting, they boy suffered from ineffective cardiac output resulting in hypotension, loss of consciousness and massive pulmonary edema. "This sequence occurred too rapidly for correction outside an intensive care facility, and the child died prior to his arrival at the medical center", they conclude.

Continuación Socios Nuevos

Calero Recio, Fernando MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1989, Cirugía. Ejerce en Mayagüez.

González Romero, Edgardo MD - Ejerce en Mayagüez.

Guzmán Guzmán, Olga Estela MD - Escuela de Medicina Universidad Católica Madre y Maestra RD, 1988. Ejerce en Ponce.

Hernández Rodríguez, Félix F MD - Escuela de Medicina Universidad de Zaragosa, España, 1983. Ejerce en Mayagüez.

Irizarry Reyes, Luis Alberto MD - Escuela de Medicina Universidad de Zaragoza, España, 1984. Ejerce en Humacao.

Martínez Campos, José E MD - Escuela de Medicina San Juan Bautista, 1989, Obstetricia y Ginecología. Ejerce en Ponce.

Naveira, Francisco Arturo MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Caribe, Cayey, 1988, Anestesiología. Ejerce en Río Piedras.

Peña Cárdenas, Tirso MD - Escuela de Medicina San Juan Bautista, 1988, Medicina Interna. Ejerce en Ponce.

Serrano Medina, Ramón C MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Santo Domingo, 1988, Obtetricia y Ginecología. Ejerce en Mayagüez.

Grillasca, Jorge E MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara, 1990, Medicina General. Ejerce en Ponce.

Green Echevarría, Angel A MD - Escuela de Medicina Universidad de Navarra, Pamplona, España, 1986, Medicina Interna. Ejerce en Río Piedras.

Méndez Bernal E MD - Escuela de Medicina Universidad Católica Madre y Maestra, República Dominicana, 1987, Obstetricia y Ginecología. Ejerce en Ponce.

Esta edición del Boletín se les facilita gracias a la colaboración de ustedes.

Padrinos y Madrinas

Platino

José G. Rigau Perez, M.D.
Universidad Central del Caribe

Diamante

Rafael Fernández, M.D.

Oro

Angel L. Liano, M.D.
José M. Torres Gómez, M.D.
Samuel García Culpeper, M.D.
Víctor Rodríguez Bermúdez, M.D.
Tomás Jimenez, M.D.
Homero Tarrats Torres, M.D.
Rosa E. Fiol, M.D.
Manuel Soares Rivera, M.D.
Valeriano Alicea, M.D.
Lcdo. Demetrio Fernández
Angel F. Laureano, M.D.
Emma Velez Morales, M.D.
Raúl A. Marcial Rojas, M.D.
Miguel Colón Morales, M.D.
Charles J. Lee, M.D.
Julio Vázquez Plard, M.D.

Plata

María de los A. Santiago Perez, M.D.
José Ramírez Rivera, M.D.
Jorge Bonilla Colón, M.D.
Nestor V. Cardona Aviles, M.D.
J. A. Alvarez de Choudens, M.D.
Edwin Rovira Irizarry, M.D.
Braulio Quintero, M.D.
Antonio Capella, M.D.
Baron Hopelman Viña, M.D.
Jesús Infanzón Ochoteco, M.D.

Bronce

Verónica Rodríguez, M.D.
Margarita Correa Perez, M.D.
Raúl T. Justiniano, M.D.
José Vargas Cortez, M.D.
Edwin Ramos Márquez, M.D.
Eugenio M. de Hostos, M.D.
Mariano E. González, M.D.
Rafael Longo, M.D.
Jose Lladó Díaz, M.D.

Papel

Edgar Cardona Traverso, M.D.
Rafael I. Rivera Cerón, M.D.
Henry Dorrington, M.D.
Julio V. Rivera, M.D.

Platino	$500.00	Plata	$ 50.00
Diamante	$250.00	Bronce	$ 25.00
Oro	$100.00	Papel	$ 10.00



The recommended starting dose for Calan SR is 180 mg once daily. Dose titration will be required in some patients to achieve blood pressure control.

A lower initial starting dosage of 120 mg/day may be warranted in some patients (eg, the elderly, patients of small stature).

Constipation, which is easily managed in most patients, is the most commonly reported side effect of Calan SR.

BRIEF SUMMARY

Contraindications: Severe LV dysfunction (see *Warnings*), hypotension (systolic pressure < 90 mm Hg) or cardiogenic shock, sick sinus syndrome (if no pacemaker is present), 2nd- or 3rd-degree AV block (if no pacemaker is present), atrial flutter/fibrillation with an accessory bypass tract (eg, WPW or LGL syndromes), hypersensitivity to verapamil.

Warnings: Verapamil should be avoided in patients with severe LV dysfunction (eg, ejection fraction < 30%) or moderate to severe symptoms of cardiac failure and in patients with any degree of ventricular dysfunction if they are receiving a beta-blocker. Control milder heart failure with optimum digitalization and/or diuretics before Calan SR is used. Verapamil may occasionally produce hypotension. Elevations of liver enzymes have been reported. Several cases have been demonstrated to be produced by verapamil. Periodic monitoring of liver function in patients on verapamil is prudent. Some patients with paroxysmal and/or chronic atrial flutter/fibrillation and an accessory AV pathway (eg, WPW or LGL syndromes) have developed an increased antegrade conduction across the accessory pathway bypassing the AV node, producing a very rapid ventricular response or ventricular fibrillation after receiving I.V. verapamil (or digitalis). Because of this risk, oral verapamil is contraindicated in such patients. AV block may occur (2nd- and 3rd-degree, 0.8%). Development of marked 1st-degree block or progression to 2nd- or 3rd-degree block requires reduction in dosage or, rarely, discontinuation and institution of appropriate therapy. Sinus bradycardia, 2nd-degree AV block, sinus arrest, pulmonary edema and/or severe hypotension were seen in some critically ill patients with hypertrophic cardiomyopathy who were treated with verapamil.

Precautions: Verapamil should be given cautiously to patients with impaired hepatic function (in severe dysfunction use about 30% of the normal dose) or impaired renal function, and patients should be monitored for abnormal prolongation of the PR interval or other signs of overdosage. Verapamil may decrease neuromuscular transmission in patients with Duchenne's muscular dystrophy and may prolong recovery from the neuromuscular blocking agent vecuronium. It may be necessary to decrease verapamil dosage in patients with attenuated neuromuscular transmission. Combined therapy with beta-adrenergic blockers and verapamil may result in additive negative effects on heart rate, atrioventricular conduction and/or cardiac contractility; there have been reports of excessive bradycardia and AV block, including complete heart block. The risks of such combined therapy may outweigh the benefits. The combination should be used only with caution and close monitoring. Decreased metoprolol and propranolol clearance may occur when either drug is administered concomitantly with verapamil. A variable effect has been seen with combined use of atenolol. Chronic verapamil treatment can increase serum digoxin levels by 50% to 75% during the first week of therapy, which can result in digitalis toxicity. In patients with hepatic cirrhosis, verapamil may reduce total body clearance and extrarenal clearance of digitoxin. The digoxin dose should be reduced when verapamil is given, and the patient carefully monitored. Verapamil will usually have an additive effect in patients receiving blood-pressure-lowering agents. Disopyramide should not be given within 48 hours before or 24 hours after verapamil administration. Concomitant use of flecainide and verapamil may have additive effects on myocardial contractility, AV conduction, and repolarization. Combined verapamil and quinidine therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy should be avoided, since significant hypotension may result. Concomitant use of lithium and verapamil may result in a lowering of serum lithium levels or increased sensitivity to lithium. Patients receiving both drugs must be monitored carefully. Verapamil may increase carbamazepine concentrations during combined use. Rifampin may reduce verapamil bioavailability. Phenobarbital may increase verapamil clearance. Verapamil may increase serum levels of cyclosporin. Verapamil may inhibit the clearance and increase the plasma levels of theophylline. Concomitant use of inhalation anesthetics and calcium antagonists needs careful titration to avoid excessive cardiovascular depression. Verapamil may potentiate the activity of neuromuscular blocking agents (curare-like and depolarizing); dosage reduction may be required. There was no evidence of a carcinogenic potential of verapamil administered to rats for 2 years. A study in rats did not suggest a tumorigenic potential, and verapamil was not mutagenic in the Ames test. Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. This drug should be used during pregnancy, labor, and delivery only if clearly needed. Verapamil is excreted in breast milk; therefore, nursing should be discontinued during verapamil use.

Adverse Reactions: Constipation (7.3%), dizziness (3.3%), nausea (2.7%), hypotension (2.5%), headache (2.2%), edema (1.9%), CHF, pulmonary edema (1.8%), fatigue (1.7%), dyspnea (1.4%), bradycardia: HR < 50/min (1.4%), AV block: total 1°,2°,3° (1.2%), 2° and 3° (0.8%), rash (1.2%), flushing (0.6%), elevated liver enzymes, reversible non-obstructive paralytic ileus. The following reactions, reported in 1.0% or less of patients, occurred under conditions where a causal relationship is uncertain: angina pectoris, atrioventricular dissociation, chest pain, claudication, myocardial infarction, palpitations, purpura (vasculitis), syncope, diarrhea, dry mouth, gastrointestinal distress, gingival hyperplasia, ecchymosis or bruising, cerebrovascular accident, confusion, equilibrium disorders, insomnia, muscle cramps, paresthesia, psychotic symptoms, shakiness, somnolence, arthralgia and rash, exanthema, hair loss, hyperkeratosis, macules, sweating, urticaria, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, blurred vision, gynecomastia, galactorrhea/hyperprolactinemia, increased urination, spotty menstruation, impotence.

4/11/91 • P91CA6277V

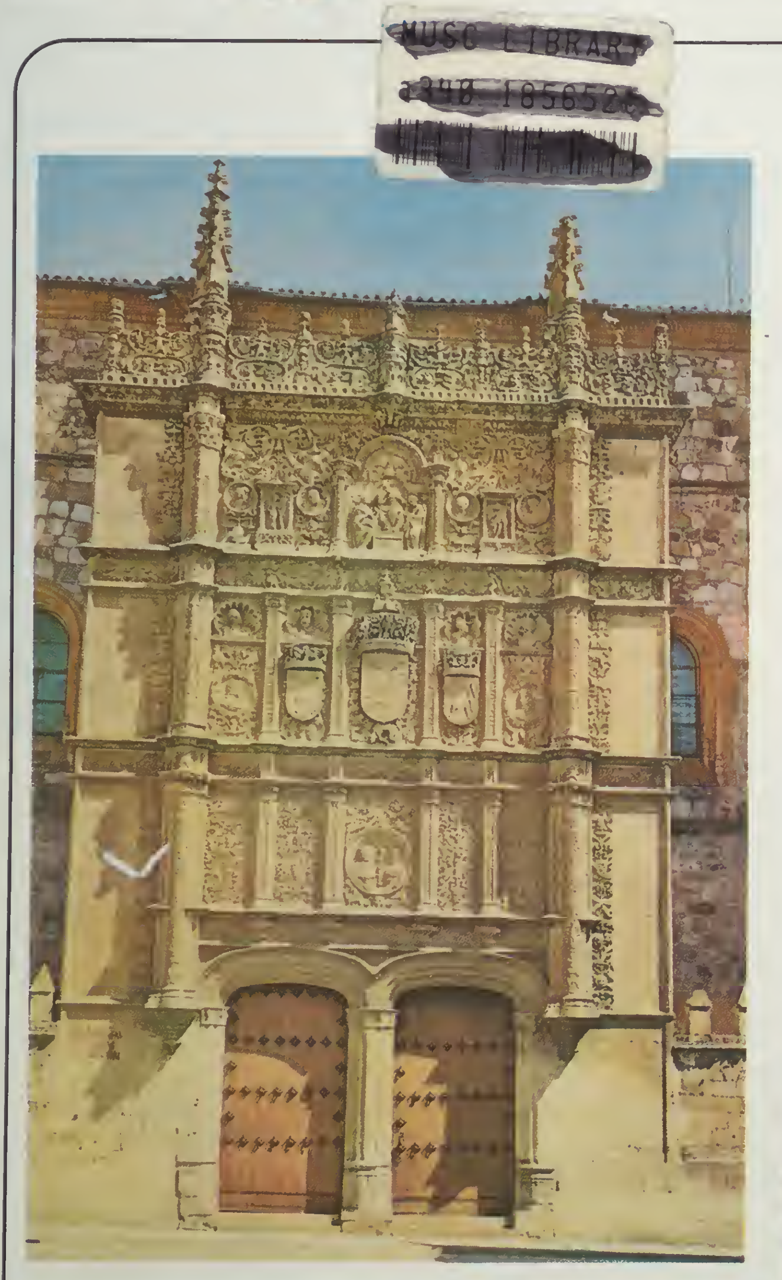
Address medical inquiries to:
G.D. Searle & Co.
Medical & Scientific Information Department
4901 Searle Parkway
Skokie, IL 60077

SEARLE *G.D. Searle & Co. Box 5110, Chicago, IL 60680*

A91CA6148T

BOLETIN

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO
1902



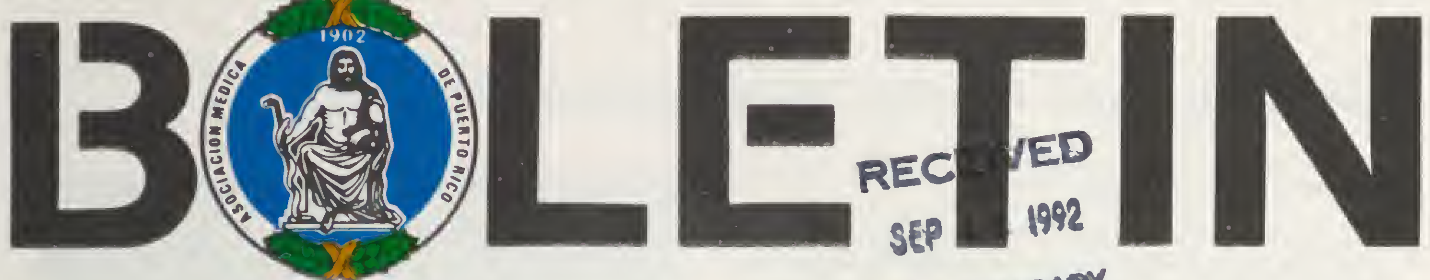
UNIVERSIDAD
DE
SALAMANCA



VOL. 84 • NUM. 2
FEBRERO 1992



ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO



OFICINAS ADMINISTRATIVAS

Asociación Médica de Puerto Rico
Ave. Fernández Juncos Núm. 1305 - Apartado 9387
Santurce, Puerto Rico 00908 · (809) 721-6969

SUBSCRIPCIONES Y ANUNCIOS

Asociación Médica de Puerto Rico
Apartado 9387, Santurce, P.R. 00908 · (809) 721-6969

Publicación mensual $40 anuales. El Boletín se distribuye a todos los miembros de la Asociación Médica de Puerto Rico como parte de su cuota anual.
Todo anuncio que se publique en el Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico deberá cumplir con las normas establecidas por la Asociación Médica de Puerto Rico y la Asociación Médica Americana.
La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por los productos o servicios anunciados. La publicación de los mismos no necesariamente implica el endoso de la Asociación Médica de Puerto Rico.
Todo anuncio para ser publicado debe reunir las normas establecidas por la publicación. Todo material debe entregarse listo para la imprenta y con sesenta días con anterioridad a su publicación. La AMPR no se hará responsable por material y/o artículos que no cumplan con estos requisitos.

U.S.A. Advertising Representative
State Medical Journal Advt. Bureau
711 South Blvd. Oak Park, Illinois, 60302

Todo artículo recibido y/o publicado está sujeto a las normas y reglamentos de la Asociación Médica de Puerto Rico. Ningún artículo que haya sido previamente publicado será aceptado para esta publicación. La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por las opiniones expresadas o puntos de vista vertidos por los autores, a menos que esta opinión esté claramente expresada y/o definida dentro del contexto del artículo.

Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico is published monthly for $40.00 per year by Asociación Médica de Puerto Rico. 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. 9387, Santurce, P.R. 00908.
"POSTMASTER" Send address changes to Boletín Asociación Médica de Puerto Rico, 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. Box 9387, Santurce, P.R. 00908
Second Class postage paid at San Juan, Puerto Rico.

USPS-060000

Catalogado en Cumulative Index e Index Medicus.
Listed in Cumulative Index and Index Medicus.

Contenido

Mensaje Hon. Rector Universidad de Salamaca



Queridos amigos de Puerto Rico:

En un momento en que de los desencuentros históricos queremos proyectar un futuro más comunitario con los pueblos de Hispanoamérica; cuando tal vez habíamos llegado a creer que no existía nada que mereciera la pena conservar del pasado que no nos satisface del todo a casi nadie; y cuando estamos buscando esa identidad cultural común, otros hispanohablantes —en la otra margen del océano—, estaban empeñados en mantener a toda costa su lengua y su cultura.

A fuer de ser sinceros, en este desencuentro radical entre Puerto Rico y España, ni siquiera el vivero de encuentros y afectos que supuso que muchos puertorriqueños eligieran nuestra Universidad para estudiar sirvió para convertir el cariño en colaboración plena, el recuerdo en convivencia y el deseo en proyectos viables para el futuro.

Nadie tiene la culpa de que el hecho de ser humanos no nos haya llevado a encontrarnos mucho antes, a ser más amigos, con la mistad que emana del trabajo compartido, pues en ambientes de desánimo no era poco mantener las relaciones personales entre tantos alumnos salmantinos, de acá y de allá, que en la década de los cincuenta o sesenta estudiaron en Salamanca Medicina, Derecho o Ciencias. Pero ahora, sin la añoranza del pasado, sin la cicatería ante el presente y sin ningún miedo al futuro, nos sentimos felices los universitarios salmantinos de veros recuperar definitivamente vuestra lengua, nos sentimos orgullosos de quienes han estudiado aquí y nos queremos sentir agradecidos y distinguir con nuestros honores universitarios a un país que ha tenido —a solas, sin más apoyo que su empeño— la profunda lealtad que ha demostrado hacia nuestra lengua y cultura comunes.

Nos sentimos, en efecto, felices, orgullosos y agradecidos; pero sobre todo deseosos de ponernos a andar juntos. En nuestra Universidad han comenzado ya a desarrollarse actividades sobre Puerto Rico, como en Puerto Rico se están haciendo sobre España y sobre Salamanca. Han sido personalmente un profesor puertorriqueño, el Dr. Humberto López Morales, el que inaugurará la cátedra Nebrija-Bello de nuestro Estudio. Estamos en el comienzo de una colaboración institucional que ha de ser fructífera, porque estamos empeñados en que lo sea. Queremos hacerlo; y eso es la mejor prueba de que nuestros países desean que lo hagamos y de que no queda ya lugar para el desaliento.

Salamanca, 30 - X - 1991

Julio Fermoso García
Rector de la Universidad de Salamanca

Columna del Editor
Editors Colum

Nos honra dedicar este volumen de nuestra revista científica a la Universidad de Salamanca, forjadora de las universidades de América y quien, a través de los tiempos, ha dado gran acogida a múltiples estudiantes puertorriqueños.

Aunque no fuimos formados en esta universidad, en 1980 tuvimos la oportunidad de conocerla quedando prendados de su majestousidad, de su historia y su trascendencia hispánica al Nuevo Mundo, contando allí con excelentes y muy queridos amigos como los Profesores Don Pedro Amat, pasado Honorable Rector, Don Julio Fermoso García, Honorable Rector, Don Luciano Muñoz Barragán, al Prof. Portugal y la Profesora Raquel Rodríguez, puertorriqueña que encontró nueva tierra en Salamanca adonde enseña bioquímica, entre otros.

Este volumen nos trae un saludo del Honorable y Magnífico Rector de la Universidad de Salamanca Don Julio Fermoso García, quien siente grandes lazos de afectuosidad y familiares con Hispanopamérica y quien junto con su predecesor, el Profesor Don Pedro Amat, mantienen un estrecho lazo con nuestro país.

Dos artículos de investigación básica de primera línea engalanan a nuestra revista con los hallazgos de los investigadores salmantinos, reflejando la tónica investigativa imperante en las dos cátedras representadas por los Profesores Pedro Amat y Luciano Muñoz Barragán y sus colaboradores. Confiamos que esta sea una primicia de colaboraciones futuras, no sólo en ciencias básicas sino también en todos los órdenes de la medicina clínica.

El Dr. Santiago Delpín nos presenta perspectivas sobre la enfermería una profesión en crisis y el Prof. Marcial Rojas, Presidente de la Universidad Central del Caribe, nos brinda una conferencia magistral sobre "el derecho del paciente a que lo dejen quieto" que habrá de calar hondo en nuestros lectores.

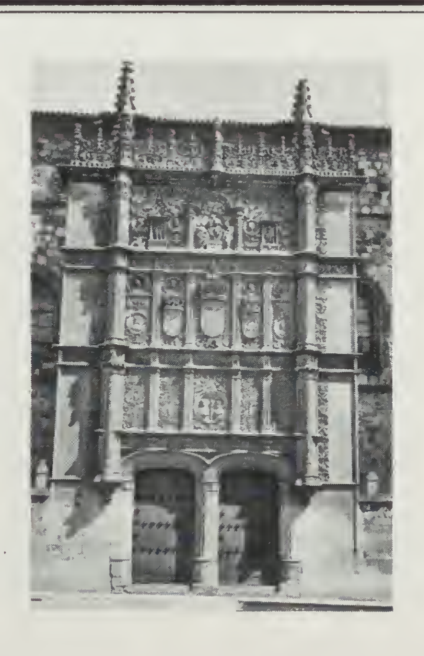
La Dra. Norma Cruz nos presenta un estudio clínico sobre los implantes mamarios de silicona en Puerto Rico, tema de gran actualidad, y los Dres. O'Neil y Rodríguez Mojica en excelente trabajo sobre carcinoma de mama y de endometrio asociados.

La Dra. María Yolanda Canabal, profesora de educación física especial en el Recinto Universitario de Bayamón de la Universidad de P.R. nos presenta una excelente y muy necesitada revisión sobre el ejercicio y la diabetes.

Confiamos que el contenido de esta revista sea de su agrado

Adolfo Pérez-Comas, M.D., Ph.D.

Nuestra Portada
Our Cover



FACHADA PRINCIPAL UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, ESPAÑA.

Exquisita obra arquitectónica, terminada alrededor de 1529 de autor desconocido.



La Universidad de Salamanca: Bosquejo Histórico

Prof. Julián Alvarez Villar

La Universidad de Salamanca, heredera de la escuela catedral, fue indudablemente el resultado de la expansión de ésta en la ciudad.

El obispo Jerónimo, antiguo capellán de El Cid en tierras valencianas, fue el primero en regir la iglesia salmantina a partir de la conquista de la ciudad y tras la restauración de la diócesis; fue uno de los hombres de letras traídos por el arzobispo de Toledo don Bernardo, a finales del siglo XI.

No hay duda sobre la existencia de la escuela catedralicia en este tiempo, como lo prueba la cita entre los delegados del cabildo que intervinieron en el Concilio de Carrión de 1130, del *archiescola* de Salamanca. Un estatuto de esta ciudad para el cabildo catedralicio confirmado por Alejandro III en junio de 1170, cita una vez más *la escuela,* que en este siglo estaba considerada como la segunda de España después de la de Santiago. Pese a ello y dada su situación geográfica central, teniendo como límite sur la región extremeña recién conquistada, la ciudad de Salamanca fue preferida por el rey Alfonso IX sobre cualquier otra de su reino para establecer en ella el Estudio. Teniéndolo en cuenta, su nieto Alfonso X *el sabio* consignó en Las Partidas las condiciones que debía reunir la ciudad que albergara e Estudio. *De buen aire e de fermosas salidas debe ser la villa do quieren establecer el Estudio, porque los maestros que muestran los saberes e los escolares que los aprenden, vivan sanos en él e puedan folgar e recibir placer en la tarde cuando se levantaren cansados del estudio;* así dice la Partida 2, título 31, ley 2 de la edición efectuada por la Academia de la Historia, en Valencia el año 1767. Cuando el mismo rey solicitó del papa Alejandro IV la confirmación del Estudio establecido, subrayó las ventajas de que se hallara *apud Salmanticam civitatem uberrimam et locum in regno Legionensi salubritate aeris et quibuslibet opportunitatibus praelectum.*

Fue entre agosto de 1218 y el invierno del siguiente año, cuando se realizó la creación de la Universidad o si lo preferimos, la transformación de la escuela catedralicia existente en Estudio General, por regia iniciativa. Así lo confirma la cronología de los hechos citados por Lucas de Tuy en la página 113 del *Chronicon Mundi,* incluido en el vol. IV de *Hispania Illustrata* (Franckfort, 1608).

En el Estudio salmantino fueron implantadas desde su fundación normas usuales a las de centros similares de otras naciones, tal el fuero académico, la protección real a las personas y bienes relacionados con el Estudio, etc., como puede comprobarse en el primer privilegio, concedido por el rey Fernando III en abril de 1243.

Mucho se ha discutido en torno al posible origen de la Universidad de Salamanca, como resultado del traslado a esta ciudad del Estudio que en Palencia fundó el rey Alfonso VIII de Castilla hacia 1212, después de la batalla de Las Navas, fecha probable de la aprobación real para el estudio palentino. Pero si no fuera prueba suficiente de la imposibilidad de este traslado, el hecho geográfico de hallarse la palentina en el reino de Castilla y ser Salamanca tierra del rey de León, bastaría el análisis documental que no muestra indicios de bienes que Salamanca hubiera heredado en la diócesis palentina, cosa por otro lado jurídicamente inadmisible en la organización eclesiástica. Pero es que además, existen pruebas documentales de la existencia simultánea de ambos estudios a partir de 1220, en que el rey Fernando y el obispo Tello pidieron al papa Honorio III la reapertura del Estudio palentino cerrado por dificultades económicas en 1217.

Está, pues, clara, la existencia de dos Universidades incluso con fisonomías distintas, pues mientras Palencia se acercó al tipo de la de París, Salamanca fue claramente boloñesa.[1]

Todo esto explica el error en que incurrió el relator de la inscripción que en el claustro bajo de la antigua Universidad junto a la capilla, alude a la fundación del Estudio en 1220, cuando sabemos que la fecha más aproximada es la del año 1218.

1254 fue el año de la carta magna otorgada por el rey Alfonso X *a petición de las escuelas del Estudio de la Universidad de Salamanca.* Es la primera vez que se denomina *Universidad* pues en 1243 Fernando III, en el primer privilegio real que se conoce de la Universidad, se refiere a ella con la mención de Escuela de Salamanca. En el Texto del documento real se dan instrucciones sobre los alojamientos de estudiantes, procedimientos para el abastecimiento de la ciudad, protección que los alcaldes han de dar a los privilegios de la Universidad, prevención de incidentes entre bandos estudiantes, etc. También se

**Reproducido del libro La Universidad de Salamanca, Arte y Tradiciones. 1973, con autorización del autor y la Universidad de Salamanca.*

ocupa de la organización de las cátedras mandando que haya un maestro de Leyes, otro de Decretos, dos de Decretales, dos de Lógica, dos de Gramática, dos de Física (Medicina), un estacionario que se ocupe de la biblioteca, un maestro de órgano, un apotecario (farmacéutico) y dos conservadores del Estudio. Es por tanto Salamanca, la primera Universidad con enseñanzas de música conservadas tradicionalmente a través del tiempo; ya lo observó Rashdall cuando escribió que ni París ni las universidades italianas tenían música entre sus enseñanzas. En Oxford aparecerá en el siglo XV.[2]

En cuanto al estacionario, era al mismo tiempo bibliotecario y librero, encargado de disponer de libros de cada asignatura, teniendo su establecimiento en las proximidades de la catedral, puesto que todavía no tenía edificio propio el Estudio. De este modo se produjo una concentración de dependencias del estacionario en lo que más tarde se llamaría calle de los Libreros, perdiendo el antiguo nombre de rúa de San Isidro.

Es curioso señalar la existencia de dos rectores entre los años 1300 y 1380, uno por cada uno de los reinos de León y Castilla; parece una reminiscencia claramente boloñesa que también se dio en la Universidad de Coimbra en la que duró hasta el siglo XV.[3]

La constante protección real hacia el Estudio salmantino está patente en diversas disposiciones como la que el rey Alfonso X otorgó, ordenando a los consejos del reino que respetaran el derecho de portazgo que gozaban los escolares, imponiendo, no sólo penas a los transgresores sino también a los alcaldes y concejos que lo consintieren. Posteriormente el rey Sancho IV confirmó cuantos privilegios dieron sus predecesores al Estudio salmantino, según consta en cédula dada en Valladolid en 1282. Como prueba de la estancia de este monarca en Salamanca, tenemos privilegios dados a la Universidad y fechados en esta ciudad en 1287 y 1289.

Pero esta constante preocupación por los derechos y privilegios de la Universidad no fue solamente real, pues consta que los sumos pontífices despacharon bulas en favor del Estudio. Así el papa Alejandro IV en la fechada en Nápoles en 1255 confirma la existencia del Estudio, concediendo en igual fecha un privilegio por el que los titulados por Salamanca pudieran enseñar en todas las Universidades, salvo las de París y Bolonia.

Clemente V en 1313 concedió a la Universidad las tercias de los diezmos que se recaudaran en el obispado, pagándose de este modo los gastos y sueldos que la Universidad requería, para poder desarrollar desahogadamente sus funciones.

Entre los detalles curiosos de esta centuria, quizá sea interesante saber que los profesores fueron preferentemente originarios de Galicia y de formación compostelana; no en balde la cultura europea confluía en Santiago con más facilidad que en otas localidades; pero desde la visita del cardenal Gil de Torres a mediados del siglo XIII, se dispone que los cargos de catedráticos sean distribuidos proporcionalmente entre los clérigos locales, especialmente teniendo en cuenta que se desempeñaban a perpetuidad.[4]

En 1334 a petición del rey Alfonso XI y de la propia Universidad, concedió a ésta el pontífice Juan XXII que el maestrescuela que ya venía ejerciendo como juez de la Universidad, fuese también su Canciller, quedando facultado para conferir los títulos de licenciado, doctor y maestro en todas las Facultades.

La visita del cardenal de Aragón Pedro de Luna como delegado del papa en 1381, produjo la institución de tres cátedras de Teología que se denominaron de prima, tercia y vísperas, según la hora en que se explicaban las clases respectivas. También señaló retribuciones para estas cátedras y nombró un administrador para el Estudio, dando normas sobre la disposición de las rentas, en las primeras Constituciones de que hay memoria, que aunque perdidas, se hallan en todo o en parte contenidas en las otorgadas por él mismo, ya papa, dadas en Peñíscola a 26 de julio de 1411. Por ellas se gobernó la Universidad solamente once años, puesto que en 1422 fueron sustituidas por las de Martín V. Se trata del primer código académico conservado en que se recapitula el derecho consuetudinario de aquel período, en *terminus ad quem* a través del cual podemos vislumbrar lo que era la vida académica en el siglo XIV. Y añadió al final de las nuevas Constituciones, que las antiguas de 1381 continuarían en vigor «in quantum praesentibus non contradicunt», confirmándolas «de apostolicae potestasis plenitudine» y anulando cuanto se hubiera hecho en contrario. En virtud de esta cláusula quedaron vigentes disposiciones que aparecen luego en las Constituciones de 1422 sin haberlas consignado en las de 1411. Cuando quiso imponer éstas a la Universidad de Valladolid, hubo cierta resistencia por considerarlas y muy rigurosas, aunque parece que también influyó no poco, el hecho de habérselas impuesto si conversaciones en las que Valladolid hubiese intervenido. Que eran rigurosas, lo prueba la súpica del doctor de Salamanca Juan González de Sevilla, hecha a Martín V en 9 de febrero de 1419, para que autorizase su sustitución por otras más llevaderas.[5]

En esta época registró la Universidad la creación de nuevas cátedras llegando a contar entonces con seis de Cánones, cuatro de Leyes, tres de Teología, dos de Medicina, dos de Lógica, una de Astronomía, una de Música, una de Hebreo, una de Caldeo, una de Arabe, una de Retórica y dos de Gramática, estableciéndose también la duración de los estudios y las pruebas para la obtención de cada título. Más cátedras se crean en 1416, esta vez para ser leídas en el convento de San Esteban y en el de los franciscanos, ambas de Teología, considerándose los conventos como Colegios incorporados, reconociendo oficialmente la Universidad los estudios cursados en ellos.[6]

Más importante para la vida del Estudio fue la concesión por el papa Martín V en 1422 de las treinta y tres Constituciones para el funcionamiento y organización de la Universidad. La creación de cátedras fue constante preocupación, tanto por parte de los regidores del Estudio como por quienes lo protegían, bien fueran reales o pontificios. Nos cuenta Pedro Chacón en su *Historia de la Universidad de Salamanca,* que en 1569 las cátedras eran ya diez de Cánonos, siete de Teología, siete de Medicina, once de Lógica y Filosofía, una de Astronomía, una de Música, dos de Hebreo y Caldeo, cuatro de Griego y diecisiete de Gramática y Retórica.

El año 1624 fue el de la recopilación e imposición de las

Constituciones apostólicas y estatutos de la muy insigne Universidad de Salamanca, recopilados nuevamente por su comisión, que con las consiguientes adaptaciones han venido regiendo el funcionamiento y desarrollo de la Universidad, hasta principios del siglo XIX. Se hicieron a propuesta del vicerrector don Diego de Angulo, realizando la compilación el maestro Fray Antonio de Ledesma y el doctor don Martín López de Hontiveros, imprimiéndose en 1625.

Con ocasión de un proyecto de nueva Universidad que los jesuitas querían establecer en Madrid, se produjo un movimiento de protesta uniéndose a la Universidad de Salamanca varias españolas y las de Dola en Borgoña, Cracovia en Polonia y Lovaina en Flandes que comisionó lio Jansenio, hospedándose durante su estancia en esta ciudad en el convento de Agustinos Calzados, presentándose al claustro pleno de la Universidad el 26 de febrero de 1626. Como consecuencia de todo este movimiento, se consiguió finalmente que el proyecto no prosperase.

No deja de ser interesante una estadística publicada por Vidal y recogida por Villar y Macías, con motivo de diferencias surgidas en el disfrute de privilegios universitarios, por quienes no siéndolo realmente, se matriculaban solamente para ser amparados por el fuero. A este respecto, sabemos que durante el curso 1566-1567 el número total de estudiantes se elevó a 7.863, lo que en relación con estadísticas actuales, nos permite tener idea de la importancia real de los estudios universitarios de Salamanca hace cuatrocientos años.

El siglo XVIII registró varias reformas de planes como el que en 1771 estableció una Real Provisión para mejorar los estudios. El año 1788 fue el de un plan de matemáticas y filosofía que, aprobado por el Consejo de Castilla, impulsó extraordinariamente las ciencias exactas e inició el colegio de filosofía.

La guerra de independencia produjo la natural postración de los estudios universitarios, que no registraron en Salamanca más que 173 matrículas, de la que cuarenta y seis fueron del curso 1809-1810, cincuenta y cuatro del de 1810 a 1811, cuarenta y ocho del de 1811 a 1812 y treinta y cinco del de 1812 a 1813.

Ocupada la ciudad por el ejército francés, el general Thiebault propuso una reordenación de los estudios que quedó en proyecto por los avatares de la guerra, que tanto daño hizo en la ciudad y especialmente a la Universidad que registró numerosas pérdidas y destrucciones.

Nuevas y contradictorias decisiones del poder público, sumieron a la Universidad en un letargo del que no saldría hasta que el plan de Instrucción Pública de 1845, reformó tan radicalmente los estudios, que se puede decir que desapareció lo poco que de propio aún quedaba en la vida universitaria salmantina.

Actualmente y como consecuencia de la nueva Ley General de Educación y Financiamiento de la Reforma Educativa, la Universidad de Salamanca ha obtenido la aprobación de Estatutos que aunque provisionales, serán base de una etapa fructífera en la que el propio Estudio organizará sus enseñanzas y mantendrá el espíritu humanista y universalista que siempre fue tradicional en ella. Propulsará el desarrollo de actividades tanto internacionales como nacionales, mediante relaciones científicas con otros países, y participará activamente en el sistema educativo español y en la dirección de la esfera cultural de las provincias que integran su Distrito Universitario. Proyecta también vitalizar la vida corporativa, dando carácter representativo a los órganos de gobierno, favoreciendo su coordinación y permitiendo la vinculación de profesores y alumnos a sus respectivas tareas y a la institución, como forma de desarrollar el sentido de responsabilidad y de conseguir una tensión creadora que irradie sobre toda la vida universitaria.

En este enriquecimiento constante y progresivo de las posibilidades, se han elaborado modernos planes de estudio, que atemperándose a las directrices generales de Ley citada, personalizan los de cada Facultad, permitiendo al estudiante seleccionar disciplinas que, más acordes con sus inclinaciones, le permitan obtener más rápidamente una especialización o al menos una preparación más completa, que le lleve a la especialización por caminos distintos de la rigidez que caracterizaba los estudios anteriores.

Como complemento de este vasto programa de actualizaciones, Salamanca está creando nuevas especialidades en cada Facultad, e incluso están previstas nuevas Facultades que contarán en breve plazo con modernas instalaciones en el recinto universitario, hoy en pujante momento de expansión a la orilla del Tormes y en toda el área urbana comprendida entre la carretera de circunvalación, la calle de Ramón y Cajal y las de Compañía y Serranos, con lo que se unirá al antiguo barrio universitario con nuevos edificios, llevándose a cabo restauraciones transcendentales en los de carácter histórico.

No estaría completa esta breve reseña histórica, si no recordásemos, al menos en sus nombres, los famosos maestros que por el Estudio salmantino pasaron, irradiando su saber y trasmitiéndolo a las nuevas generaciones. Aunque no se puede recordar a cuantos en Salamanca estuvieron, es imprescindible mencionar nombres que, bien directamente vinieron a la Universidad, o solamente atraídos por ella tuvieron su residencia aquí. Así, a los ya conocidos de El Broncense, Nebrija, famoso por su gramática impresa en Salamanca en agosto de 1493, El Tostado o Vitoria, hay que añadir los de Suárez, Fray Luis de León (fig. 7), Beatriz Galindo, Lucía de Medrano, Hernán Cortés, Cristóbal Colón, García de Meneses, Giménez Muriel, Florián de Ocampo, Ginés de Sepúlveda y otros que contribuyeron a la formación de hombres como Cisneros, que más tarde promovería la edición de la Biblia Políglota Complutense, cuya segunda edición haría más tarde en Amberes otro discípulo de Salamanca, Arias Montano.

El Comendador Griego Fernando Núñez enseñó y escribió aquí sus comentarios a las obras de Plinio. Pedro Ciruelo se formó en el Estudio salmantino siendo el primer profesor de matemáticas en París, como lo fue de música en Bolonia Bartolomé Ramos, al que más tarde seguiría en Italia el famoso Francisco Salinas, cuyo órgano se conserva en el museo de la Catedral Vieja de Salamanca. Nombres como los Pedro Chacón, Fernán Pérez de Oliva, Zurita, Covarrubias, Salgado, Ramos, Medina y Laguna, junto a otros teólogos y juristas que destacaron por sus actuaciones decisivas en el Concilio de Trento, son de obligado recuerdo al hablar de Salamanca.

Especial mención merecen Fracisco de Vitoria y Fray Domingo de Soto, por sus defensas de los derechos de los indios americanos poniéndose en la línea de Fray Bartolomé de las Casas, Vázquez de Menchaca Juan Maior y otros. Vitoria defendió sus teorías en favor de los indios en sus cátedra universitaria desde 1539, publicando después sus famosas *Relacciones,* en las que resume sus puntos de vista con clara y cronológica exposición de los acontecimientos.

Hernán Cortés estudió en Salamanca, cuando posiblemente no soñó en la conquista de Méjico. Vitoria desde su cátedra inició lo que luego sería el Derecho Internacional.

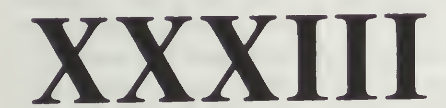
Salamanca, en fin, fue el patrón que en América siguieron las primeras Universidades hispánicas.

En el siglo XVIII, el nombre de Diego de Torres Villaroel se unirá al intento de crear una Academia Matemática, mientras los nombres de Meléndez Valdés, Iglesias de la Casa, Cadalso, Quintana y muchos más, integrarán la escuela poética salmantina. El siglo XX será el de los maestros Dorado Montero y Unamuno, entre los que ya son historia.

1. **Beltrán de Heredia V.** Cartulario de la Universidad de Salamanca. Vol. 1, pág. 52. Universidad de Salamanca, 1970. Los orígenes de la Universidad de Salamanca, pág. 12. Universidad de Salamanca, 1953.
2. **Rashdall H.** The Universities of Europe in the Middle Age. Vol. II, pág. 81. Oxford, 1942. Citado por el P. Beltrán de Heredia enla nota 40 de Los Orígenes de la Universidad de Salamanca.
3. **Beltrán de Heredia V.** Bulario de la Universidad de Salamanca. Vol. 1, pág. 51. Universidad de Salamanca, 1966.
4. **Beltrán de Heredia V.** Cartulario..., vol. I, págs. 58 y ss.
5. **Beltrán de Heredia V.** Bulario..., vol. 1, pág. 74 y Cartuiario..., vol., pág. 605.
6. **Villar y Macías M.** Historia de Salamanca, 1887, vol. 1, pág. 278

Información de Interés/ Important Information

SOCIÉTÉ INTERNATIONALE D'HISTOIRE DE LA MÉDECINE
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HISTORIA DE LA MEDICINA



CONGRESO INTERNATIONAL DE HISTORIA DE LA MEDICINA
CONGRES INTERNATIONAL D'HISTOIRE DE LA MEDECINE
INTERNATIONAL CONGRESS OF THE HISTORY OF MEDICINE
INTERNATIONALER KONGRESS FUR GESCHICHTE DER MEDIZIN

Sevilla-Granada

Estimado amigo/a:

La Sociedad Internacional de Historia de la Medicina ha escogido a la Comunidad Autónoma Andaluza para organizar su XXXIII Congreso Internacional, que se celebrará los días 7 al 11 de Septiembre de 1992. Por cuarta vez nuestro país, pero por primera vez nuestra Comunidad, albergará tan señalada actividad histórico-médica a nivel internacional. La Sociedad Española de Historia de la Medicina y los Departamentos de las Universidades de Sevilla y de Granada han sido las entidades encargadas de su realización.

Las actividades científicas de este Simposio se articularán en torno a tres Ponencias Oficiales y la habitual sección de Comunicaciones Libres. Para las Ponencias Oficiales se espera contar con representativas personalidades científicas de la investigación histórico-médica mundial.

La primera Ponencia Oficial versará sobre las relaciones entre la medicina europea y la americana tras el descubrimiento. Como es sabido Sevilla se convirtió, a partir de 1492, en la puerta de entrada del mundo americano en Europa. No es accidental que como logotipo de este Congreso se haya elegido el conocido retrato de Nicolás Monardes, médico afincado en Sevilla, que tan notablemente contribuyó a la introducción de la materia médica americana en Europa.

En la segunda Ponencia se tratará de la difusión de la medicina hispanoárabe e hispanojudía al norte de Africa y al mediterráneo oriental. En el proceso de transmisión del saber greco-árabe al mundo occidental nuestro país jugó un papel determinante; desgraciadamente, frente al proceso enriquecedor llevado a cabo en la transmisión a Occidente -no olvidemos el trascendental papel que en la misma jugaron Toledo, Ripoll y otros núcleos dispersos por nuestro país-fueron fundamentalmente purgas árabes y castellanas las vehiculizadoras a esos otros centros geográficos.

La temática de la tercera Ponencia, las relaciones entre salud y urbanismo, cuenta así mismo en Andalucía con claras expresiones. Sevilla y Granada, por ejemplo, son dos modelos históricos de urbanismo, uno medieval y su paso a otro moderno, que tiene dos vertiente en dichas ciudades. El impacto de la expulsión de los árabes y judíos modificó sustancialmente la estructura urbana de ambas urbes, si bien en Granada tuvo connotaciones mucho más radicales, pues se hizo desde una supremacía cultural y religiosa que pretendió arrinconar las bases doctrinales en las que aquél se apoyaba. Sin embargo, la conversión de Sevilla en una ciudad "moderna" fue un proceso más temprano, y por tanto, más armónico que en Granada. Por tanto, la asimilación de las nuevas fórmulas científicas y sociales relacionadas con el urbanismo se correspondió en esta ciudad plenamente con los planteamientos clásicos en torno a la Higiene Pública.

La Comisión Organizadora

Editoriales/
Editorials

Enfermería: Una Profesión en Crisis

Que la situación de enfermería en Puerto Rico es una situación de crisis no lo duda nadie. Lo que quizás parezca sorprendente es que la enfermería como vocación, al igual que otras vocaciones de la salud también estén en crisis.

El problema principal es el de una desproporción entre los recursos humanos de enfermería y las necesidades de salud de nuestro pueblo. Ha habido una dramática disminución en el número de enfermeras, que es tanto absoluta como relativa. El éxodo hacia el exterior que acostùmbradamente vemos en Puerto Rico desde principios de este siglo, ha aumentado alarmantemente y se ha visto complicado recientemente con un subrepticio éxodo hacia otras carreras, y hacia administración y programas especializados, garantía de calidad, administración de hospitales y otros. El reciente conflicto armado en Kuwait y el reclutamiento activo y agresivo por parte de hospitales de Estados Unidos agravan el éxodo.

El aumento en número de pacientes empeora el problema: somos más millones y además ha aumentado la violencia interpersonal, el trauma y el paciente críticamente enfermo. La burocracia, los sistemas de fiscalización gubernamental y los requisitos de certificación producen un intangible, pero real daño en la moral y la satisfacción del trabajo de los profesionales de la salud y en particular de la enfermería.

Quizás lo más preocupante de todo es que simultáneo con este éxodo, también disminuyó la entrada de enfermeras a las escuelas profesionales: De 450 solicitantes en 1983-84 a 50 solicitantes (!) en el 1989-90 para el programa de bachillerato en enfermería de la Universidad de Puerto Rico.

Mucho se ha dicho ya y mucho se ha escrito en foros oficiales administrativos, legales, educacionales y laborales sobre las causas del éxodo de las enfermeras. Algunos de los señalamientos son claros e indiscutibles. Otros son más rebuscados y sutiles pero quizás más importantes. Poco salario y pocos beneficios marginales: nuestros salarios no son competitivos, ni parecidos siquiera, a los salarios más bajos que existen en países industrializados, en particular en los Estados Unidos. Tampoco son conmesurados con la responsabilidad, muchas veces de vida o muerte, que tienen las enfermeras cuando se compara con otras carreras de menos responsabilidad.

Las condiciones de trabajo son muchas veces incómodas y adversas al bienestar personal: el espacio para llevar a cabo su trabajo, el espacio de medicamentos, los pequeños lugares de expansión y privacidad.

La administración de la salud de los Estados Unidos —y nuestros hospitales son inspeccionados, reglamentados y certificados por agencias Norteamericanas, así que nos toca— ha aumentado exponencialmente. Un reciente artículo en la importante revista "New England Journal of Medine" describe el aumento desproporcionado que han tenido los costos de la administración de la salud pública, de los planes de seguros privados, y la de la administración hospitalaria en los últimos años. Este crecimiento se expresa como un número mayor de administradores en comparación con el escaso y lento aumento de profesionales directos de la salud, y como una inundación de papeleo y documentación. Al igual que el médico, el trabajador social, y otros profesionales de la salud, la enfermera tiene gran parte de su tiempo dedicada a actividades que no están relacionadas con el cuido directo del paciente y que interfieren directa y abiertamente con lo que su vocación les pide.

Son inflexibles los sistemas y los hospitales. Los canones de organización de servicio están estructurados basándose en una logística de operación que no es aplicable el día de hoy. Por ejemplo: hoy día muchas madres trabajan; sin embargo, son muy pocos los hospitales (y otras instituciones) las que enfatizan centros de cuidado diurno en sus talleres. Del mismo modo, hay enfermeras y enfermeros que están estudiando cursos adicionales y que les convendría tener una programación flexible. Es raro el hospital que provea este tipo de programación.

Quizás uno de los desincentivos más grandes para la enfermera de Puerto Rico sea la falta de reconocimiento por la sociedad. La enfermera y el enfermero son los profesionales de contacto más directo con el paciente. Es la persona que pone sus manos sobre él, que le administra medicamentos, que le inyecta, que le asea, que está todo el tiempo con él, y le oye su queja, su dolor, su miedo. Es la persona que diligente y activa vela por él, aún en su sueño. Es la persona responsable del alerta inicial cuando algo marcha mal. Es la vocación de ayuda humanitaria hecha profesión.

La lista de causas de éxodo continúa: Poco énfasis en enfermería primaria; poco énfasis en desarrollo profesional; pobre comunicación con la jerarquía superior de los hospitales; relación frecuentemente distante con otros profesionales de la salud; y no ser vista como el pivote de equipo de salud, como su pilar central que es lo que en esencia es.

Merece atención especial el clima médico-legal adverso con que se ven envueltos la medicina y los hospitales hoy día. Como respuesta y consecuencia directa de la crisis de

valores, en particular la crisis de honestidad, y debido a la presión de los medios que nos obliga día a día a consumir más y más, el paciente representa a veces una interrogante de confrontación legal futura. Este miedo se traduce en un factor negativo adicional.

Así se produce un círculo vicioso: más exceso, menos enfermeras, más trabajo, más problemas, más camas cerradas, mayor insatisfacción, impacto adverso con la moral del profesional y en la dinámica del área de trabajo;... y más éxodo...

Por otro lado, hay una disminución marcada en la entrada de enfermeras a la profesión, disminución que complica hasta el punto de amenazar con paralizar al país. Factores implicados son: la imagen de la profesión; el cambio en el rol de la mujer; el poco reconocimiento que tiene esta profesión y su poca visibilidad; y —de suma importancia- es un reflejo del cambio en los valores de nuestra sociedad. El énfasis en el consumir, en el Yo y en el Hoy, y no en la Colaboración y el Futuro, genera un énfasis desmedido en carreras que produzcan dinero: mucho y rápido. De ahí que veamos una selección hacía carreras relacionadas con dinero, banca, comunicaciones, comercio, computadoras. Mudo testigo de este argumento es la disminución paralela que está ocurriendo en otras vocaciones como la medicina, la ciencia, los religiosos, los trabajadores sociales. (Esto sugiere que la crisis de enfermería podría seguirse muy pronto por crisis en otras profesiones también).

Debemos recordar aquí que, a diferencia de las carreras lucrativas, las carreras de la salud son una *Profesión:* se basan en profesar unos resultados, una ética; en prometer una entrega y una dedicación; en ofrecer unos conocimientos al día para curar o aliviar las enfermedades. La vocación virtuosa se nutre y recompensa de un trabajo bien rendido, y de la satisfacción de haber hecho el bien con el pago está en el futuro. La crisis de valores, cada día mayor por las presiones consumeristas de la sociedad actual, tienen como consecuencia el indoctrinar el joven estudiante fuera de las profesiones.

Hay mucha urgencia por resolver la crisis de enfermería. Ya hoy sufrimos una disminución significativa en el número de camas utilizables en los hospitales del país. La calidad de servicios se puede afectar a todos los niveles, con un impacto lesivo en los hospitales y centros especiales nuevos, en los programas especializados, y en las unidades críticas tales como los intensivos. A largo plazo, tendrá un efecto en la acreditación de los hospitales y de los programas de entrenamiento de médicos y de otros profesionales de la salud. Este efecto continuará amplificándose a otras áreas y afectará a los médicos y otros proveedores de salud, la investigación, a la satisfacción del trabajo y a la calidad de vida de los profesionales, resultando en una terrible y catastrófica apatía profesional universal.

¿Cómo resolverlo? El problema es de tal magnitud y algunas de sus causas involucran a tantas áreas de nuestra sociedad, que se requieren soluciones casi a nivel de reforma social. Por lo tanto, las personas que estudien el "issue" deberán ser de alto nivel decisional, con amplia perspectiva y sentido de humanidad y de tiempo. Un comité especial con representantes de la Fortaleza, Consejo de Educación Superior, Departamento de Salud, Comisiones de Salud de la Legislatura, Consejo General de Salud, Representantes de Enfermería en todas sus dimensiones, Colegio de Enfermería, Asociación Médica de Puerto Rico, y Colegio Americano de Cirujanos, deberán entenderse activamente en todos los aspectos de este problema: definirlo, identificar las fuentes de datos e invitar especialistas locales y de otros países a analizar las causas.

A corto plazo, aumentos salariales, beneficios marginales y de longevidad, incentivos especiales, flexibilidad de programación, mejoras en el área de trabajo, disminución de la burocracia y el papeleo o redistribución a otros empleados, como por ejemplo: personal clerical; uso creativo de enfermeras prácticas, enfermeras extranjeras y cuerpos de voluntarios, institucionalizar el desarrollo profesional con créditos para educación contínua, e incentivos para estudio. Este breve listado de sugerencias creativas y medidas positivas le dice a la enfermera "Tu vales", le dá reconocimiento y refuerzo a su vocación.

A largo plazo, mejorar la imagen de enfermería y el reconocimiento de este profesional: sistematizar el desarrollo profesional, optimizar la interacción con el médico y otros profesionales del equipo de salud, y desarrollar diferentes trayectorias educacionales con énfasis en enfermería primaria.

Planes relacionados a mejorar el interés en las profesiones y vocaciones requerirán que el liderato de país (gobierno, industria, y universidad) reconozca que el énfasis exclusivo en el individualismo, materialismo, consumerismo y gratificación inmediata van en menoscabo de la sociedad constituida, casi en conflicto con la ética social, y que incluso impactarán adversamente la continuidad de la especie.

Se sugiere que, respetando los principio básicos de la democracia y de nuestra Constitución, se desarrollen estrategias educativas que resulten en un balance de actitudes más saludables. En especial, que se implante y ejecute sistemáticamente un programa de revalorización por medio de la enseñanza de la ética a nivel de las escuelas, universidades e industrias. La utilización efectiva de las estrategias de comunicación permitirá dirigir a toda la sociedad a entender el beneficio para la especie, parafraseando a Fromm, de orientar la vida hacia Ser en vez de hacia Tener.

Eduardo A. Santiago Delpín, M.D.
Director-Programa Transplante
Catedrático y Director
Departamento de Cirugía
Universidad de Puerto Rico

Conferencias Especiales/ Special Lectures

El Derecho del Paciente "A que lo dejen Quieto"*

Raúl A. Marcial-Rojas, M.D., J.D., M.P.H., M.P.A.**

Representa para mí un gran honor, sobre todo una grandísima satisfacción personal, el haber sido objecto de tan significativa distinción al designárseme como expositor en la Conferencia Magistral Doctor Isaac González Martínez para este año de 1991. No sólo por lo que representa para todo Puerto Rico la figura cimera del doctor Isaac González Martínez y su larga y fructífera vida al servicio de sus conciudadanos, sino por haber también tenido la oportunidad de conocerle y trabajar junto a él por unos años al comienzo de mi larga asociación, desde 1953 al 1972, con el Hospital Oncológico que hoy se honra con su nombre. Representa esta asociación diecinueve años de mi vida profesional, desde que regresé de Nueva Inglaterra con mi entrenamiento en patología oncológica, años donde volqué al máximo mi entusiasmo, dedicación, compromiso, esfuerzo y capacidades para tratar de lograr el hospital que pudiera cabalmente honrar la memoria de su fundador, el hospital que se merecía Puerto Rico y por encima de todo el hospital que se merecían los pacientes con enfermedades oncológicas que al fin y a la postre deben ser la razón de ser de dicha institución.

La separación involuntaria de mis labores en el Hospital Oncológico en 1972 fue una sumamente dolorosa para mí, la cual sólo he podido parcialmente compensar transfiriendo toda una inversión anímica y deseos de hacer algo por mi País hacia otros horizontes. Y repito parcialmente, porque nunca he podido, en mis nuevas tareas, encontrar substituto a la extraordinaria relación profesional que labré con los pacientes de cáncer y sus familiares.

El dar un poco del tiempo de uno para oír, para explicar, para comprender, para aconsejar, pero sin asomos de coerción o color de autoridad, aunque ésta fuera de tipo paternalista. Siempre dejando la última decisión al paciente y a su familia. De dicha relación de médico-paciente-familia aprendí a atesorar algunos conceptos que hice parte de mí desde entonces y que algunos de ustedes, los más viejos, quizás recuerden. Para mencionar algunos: (1) "No hablemos del porcentaje de los que curamos, tratemos de dedicar más tiempo para aprender el porqué no curamos al resto", (2) "Hay que saber cuando es impostergable el tirar la toalla", y (3) "Prolonguemos vida útil, pero no prolonguemos agonía y sufrimiento". Recuerdo también la satisfacción de lograr contribuir a eliminar las nefrostomías, llamadas paliativas, para pacientes de carcinoma cervico-uterino incurable con uropatía obstructiva de ambos ureteres, hechas con la buena intención de prolongar la vida. Pero sólo se lograba cambiar una muerte piadosa por uremia por una dolorosa y agonizante de sepsis, hemorragia o enfermedad metastásica diseminada.

Recientemente, buscando entre muchos recuerdos y memorabilia de mis años en el Hospital Oncológico, me topé con una entrevista periodística en que expresé lo siguiente: "He aprendido a vivir con los pacientes de cáncer en estadío terminal y con sus familiares, pero no he aprendido aun a resistir el impacto cuando el paciente es un niño, un adolecente o un adulto joven." Lejos estaba yo de pensar entonces que la vida se encargaría de convalidar dicha expresión en el propio seno de mi familia nuclear.

Deseo agradecer a la Facultad Médica del Hospital Oncológico y a su administración el haberme seleccionado para tan significativa ocasión y, muy particularmente, el permitirme abordar un tema fuera de la temática altamente técnica y científica del programa de hoy.

No albergo dudas que el título de esta conferencia magistral Dr. González Martínez haya levantado interrogantes en muchos de ustedes. Confieso, como veremos más adelante, que dicho título conlleva mucho más fielmente lo que pretendo dejar con ustedes en esta ocasión. Amén de no prestarse a múltiples interpretaciones. El "derecho a morir" o "right to die" es el término preferido de muchos y frecuentemente utilizado por los tribunales. Algunas veces combinado con otras frases como "muerte natural" o "muerte con dignidad".

El término "derecho a morir" posee algunas connotaciones no muy afortunadas. Para la clase togada la palabra "Derecho" está dotada de implicaciones casi sacramentales. Desafortunadamente, muchos profesionales de la salud, y la mayoría de la población poco informada, ven en los derechos del paciente algo antitético y sugestivo de una relación adversarial, rodeada de imágenes que configuran el temido proceso de la demanda por impericia profesional. Otros confunden el término derecho con el término obligación. A pesar de todo, se hace muy difícil lograr un término substituto al del "derecho a morir", innecesariamente controversial en un campo ya de por sí inherentemente controversial. El

---

**Conferencia Magistral Dr. Isaac González Martínez, Asamblea Anual Asociación Médica de Puerto Rico, 9 de noviembre de 1991, San Juan, Puerto Rico*

***Presidente Universidad Central del Caribe y Decano de su Escuela de Medicina.*

morir, en mi opinión, no es un derecho: es una circunstancia natural insoslayable, consecuencia lógica del haber nacido.

El término sugerido por muchos estudiosos de los aspectos éticos y legales de esta materia es el "derecho a renunciar tratamiento para la prolongación de vida". Aun este término es debatible pues el paciente puede privarse de o renunciar a dicho tratamiento antes de ser instituido, o solicitar descontinuar el mismo después de haberse comenzado. Si deseáramos complicar el asunto aun más, diríamos que este último término no cubre la otra alternativa del paciente, la de decidir que se continúe con la administración del tratamiento.

En resumen, el paciente con enfermedad terminal, si es un adulto, mentalmente capacitado, al solicitar que no se le administre o que se le descontinúe todo tratamiento para prolongar su vida, no está reclamando el llamado derecho a morir, o ningún derecho a cometer suicidio; lo que exige es a que se le deje quieto, aunque la inevitable consecuencia de su decisión resulte en su muerte. Mejor aun, su derecho es el decidir el curso a seguir.

Bases Legales del "Derecho a Decidir"

1. Derecho jurisprudencial y estatutario

El derecho común reconoce el derecho del ser humano a estar libre de intrusiones no deseadas o de invasiones a la integridad corporal. Este derecho, protegido por el requerimiento legal del consentimiento informado del paciente al tratamiento, ha sido denominado de varias formas y maneras tales como derecho a la intimidad (privacidad), a la autonomía, o a la autodeterminación; o más concretamente, como el derecho a controlar su propio cuerpo.

La médula del principio legal y ético que sostiene todas las interacciones en la medicina es la autonomía. Esto es, el derecho del individuo a decidir si se somete o no a determinada intervención terapéutica. Este "derecho a decidir" ha sido investido de un estado legal en la doctrina jurisprudencial del derecho común, arriba mencionada, del consentimiento informado o ilustrado. Esta doctrina fue establecida inicialmente en el 1914 por el Juez Benjamín Cardozo, uno de los grandes jueces de los Estados Unidos de Norteamérica, cuando en el caso Schloendorff[1] sostuvo que todo paciente, mayor de edad y mentalmente capacitado, tiene el derecho a rehusar tratamiento.

Es interesante señalar que la violación de la autonomía del paciente al ejecutar algún tratamiento o procedimiento en su persona, sin su previo consentimiento, arranca del derecho común inglés en su área penal y se tipificaba como acometimiento y/o agresión. Pronto el enfoque penal se abandonó y la falta de consentimiento se enraizó en el campo de los daños y perjuicios, específicamente en el área de la negligencia. Progresivamente no solo bastaba un consentimiento del paciente capacitado o de un substituto en el caso de menores o incapacitados, sino que dicho consentimiento debía ser uno informado adecuadamente. En otras palabras, surgen los requisitos de que el médico describa en forma comprensible al paciente el procedimiento propuesto, los riesgos de daño y muerte, sus beneficios, las distintas alternativas existentes, el pronóstico y, específicamente, qué le sucedería al paciente de no aceptar el procedimiento recomendado.

Como corolario, si el paciente competente adulto debe consentir antes de que se pueda legal y éticamente, someterle a un procedimiento, también debe poseer dicho paciente el derecho a rehusar el mismo. Si no existiere el derecho a rehusar, la doctrina al consentimiento ilustrado se reduciría a la mera opción de estar de acuerdo con el médico.

Al presente numerosos estados poseen estatutos sobre el consentimiento informado, pero aun así continúa imperando el enfoque jurisprudencial del tema. Puerto Rico no posee legislación al efecto.

2. Derecho Constitucional

El derecho constitucional a la intimidad (privacidad) fue la primera fuente utilizada por los tribunales para sustentar el llamado "derecho a morir", tanto de pacientes capacitados como de los incapacitados. En el notorio caso Quinlan,[2] el Tribunal Supremo del Estado de Nueva Jersey concluyó que aunque en la Constitución no se menciona taxativamente un derecho a la intimidad (privacidad), la Corte Suprema Federal ha reconocido en varias decisiones que existe un derecho a la intimidad personal y que ciertas áreas de dicha intimidad están garantizadas por la Constitución. Asumiendo que una de esas áreas cobijada por dicho derecho es la decisión de un paciente a rechazar tratamiento médico en ciertas circunstancias.

Una serie de casos, posterior a Quinlan,[2] han fundamentado el derecho a rehusar tratamiento de prolongación de vida en dicho derecho constitucional a la intimidad, a veces en combinación con fundamentos del derecho común, discutidos anteriormente.

Es pertinente mencionar que, ya sea por estudios eruditos o por críticas al activismo judicial, los tribunales han ido progresivamente alejándose del derecho a la intimidad como fundamento. La misma Corte Suprema de Nueva Jersey que decidió el caso Quinlan[2] fundamentado en el derecho a la intimidad, posteriormente decidió un caso similar, el de Conroy,[3] aduciendo el derecho de autodeterminación y autonomía del derecho común.

Muchos tribunales todavía reclaman dicho derecho constitucional a la intimidad, citando los precedentes del Tribunal Supremo de los Estados Unidos sobre los derechos reproductivos y el control de su propio cuerpo, esbozados en los casos seminales del Griswold vs Conneticut[4] y Roe vs Wade.[5] Sin embargo, el Tribunal Supremo consistentemente, hasta el 25 de junio de 1990, cuando decidió el caso Cruzan,[6] había declinado considerar en repetidas ocasiones si el derecho constitucional a la intimidad (privacidad) de por sí crea un derecho a uno controlar su propio tratamiento.

El caso Cruzan[6] representa el primer caso decidido por el Tribunal Supremo de los Estados Unidos sobre el derecho a rehusar tratamiento, erróneamente referido como el "derecho a morir". Personalmente entendemos que éste no era el caso ideal para establecer jurisprudencia sobre tan importante asunto, pero es la decisión que nos rige en estos momentos.

Es pertinente y de interés señalar los puntos sobresalientes de esta culminante decisión, y su potencial impacto en la práctica de la medicina clínica, tanto en lo

concerniente a los médicos, como a los familiares y al público en general:

(a) A pesar de que el Tribunal Supremo no tenía que considerar si los pacientes competentes tienen un derecho constitucional para rehusar tratamiento de prolongación de vida, la opinión mayoritaria (5-4), escrita por el Juez Presidente Rehnquist,[6] determinó que un paciente capacitado, esto es, competente, posee un interés constitucionalmente protegido que le concede libertad para rehusar todo tratamiento médico que no desee. El Juez Rehnquist, junto a la mayoría del Tribunal Supremo, consistentemente tratando de restringir la sombrilla del derecho a la intimidad (privacidad), dictaminó que el derecho de un paciente capacitado a rehusar tratamiento de prolongación de vida está protegido como un interés a la libertad bajo la Cláusula de Debido Proceso de la Enmienda Décimocuarta de la Constitución.[6]

(b) Los cuatro jueces, quienes disentieron de la opinión mayoritaria, también estuvieron de acuerdo que la Constitución protege a los pacientes que deciden rehusar tratamiento. Tres de ellos (J. Brennan, J. Marshall y J. Blackmun) opinaron que liberarse del tratamiento no deseado es un derecho constitucional fundamental, que se extiende tanto a pacientes incompetentes como a competentes.[6]

(c) La Juez O'Connor, en su opinión concurrente, consideró que "la libertad que está garantizada por la Cláusula de Debido Proceso, debe proteger, si algo protege, la decisión profundamente personal del individuo a rehusar tratamiento médico, incluyendo la provisión artificial de alimento y agua",[6] También que dicha administración de líquido y nutrición no podía ser distinguida de otras formas de tratamiento médico. Al dictaminar la Juez O'Connor que la alimentación artificial, en este caso por medio de un tubo nasogástrico, es una forma de tratamiento médico,[6] opinión aceptada implícitamente por la mayoría, la Juez O'Connor ha aparentemente resuelto una controversia que ha ocupado lugar prominente en debates de legislaturas estatales así como en tribunales.

(d) El punto medular de la decisión mayoritaria en el caso Cruzan[6] es que ésta establece que el derecho protegido constitucionalmente de los pacientes competentes a rehusar tratamiento no se extiende a los pacientes no capacitados o incompetentes, por no poder éstos ejercer dicho derecho directamente. La Corte establece que la Constitución le permite a los estados un interés no cualificado en "la protección y conservación de la vida humana". Determinó también el Tribunal Supremo que la Constitución le permite a los estados establecer procedimientos para prevenir abusos, para excluir la calidad de vida como consideración en decisiones sobre tratamiento médico y hasta errar a favor de la parte que solicite continuar tratamientos de prolongación de vida. En resumen, los estados pueden requerir la continuación de tratamiento de prolongación de vida cuando no existe evidencia *clara y convincente* de que el paciente incompetente lo rehusaría.[6]

(e) La opinión mayoritaria reconoce que la Constitución permite a los estados a descansar en el proceso decisional de los familiares del paciente incompetente, pero no les obliga a ello.[6] Aduce el Tribunal que esto es así porque no hay una seguridad automática de que los puntos de vista de la familia "sean necesariamente los mismos de la paciente si se hubiese ésta confrontado con la situación prospectiva cuando retenía la capacidad para evaluarla".[6]

(f) Por último, el Tribunal Supremo, como ha hecho en otras cuestiones sociales sensitivas y altamente controversiales, como el aborto, ha señalado que la política pública sobre decisiones de pacientes incompetentes será primordialmente determinada por los estados.[6]

3. Efectos de la Decisión Cruzan

Algunos comentaristas y estudiosos del tema consideran la decisión en el caso Cruzan[6] como una derrota, un paso atrás, en el desarrollo de los derechos de los pacientes y en el proceso decisional de los subrogados en sus decisiones para proteger los deseos e intereses de pacientes incompetentes. A pesar de que la decisión[6] reconoce que los estados no violan la Constitución al exigir la norma de evidencia clara y convincente, tenemos que reconocer que al momento de dicha decisión solo dos estados requerían dicha norma en casos de decisiones por subrogados sobre el rehusar tratamiento de prolongación de vida en pacientes incapacitados: Missouri (el estado de origen del caso Cruzan) y Nueva York. Seis días después de la decisión Cruzan, el estado de Nueva York aprobó una ley haciendo académica dicha norma o estándar de la evidencia clara y convincente al establecer estatutariamente el mecanismo del "proxy" o delegado, como nuevo vehículo de proteger los intereses y deseos de los pacientes incapacitados. Los estados de Michigan y Massachusetts aprobaron estatutos similares durante el mismo año.

Existen grandes preocupaciones de que esta decisión del Tribunal Supremo,[6] la única hasta el presente sobre el llamado "derecho a morir", afecte adversamente la práctica de la medicina en las siguientes áreas:

(a) La Relación de la Familia

Es práctica común y ampliamente aceptada que las decisiones pertinentes para rehusar tratamiento de prolongación de vida en pacientes incompetentes es prerrogativa de los familiares en consulta con el médico del paciente. Una encuesta,[7] recientemente conducida en los Estados Unidos, arrojó una opinión afirmativa en 88% de los encuestados al preguntársele si la familia debe decidir si descontinuar o no el tratamiento artificial para prolongar vida de pacientes incompetentes, en coma, sin oportunidad de recuperación, y que no hubiesen dejado instrucciones o deseos personales sobre su sentir al efecto. Ocho porciento de los encuestados expresó que el médico debe decidir, y solamente un porciento dijo que los tribunales deben decidir.

Es claro que la inmensa mayoría de la gente confía en los miembros de su familia para hacer dichas decisiones. Es lógico asumir que dichos familiares están en la mejor posición para conocer los deseos del paciente incompetente y actuar en sus mejores intereses. No se puede negar lo expresado en la decisión Cruzan,[6] que algunos pacientes no poseen familiares que los amen o les preocupe su bienestar. Sin embargo, hubiese sido más lógico el establecer guías para evaluar dichas excepciones en lugar de excluir a todas las familias de dichas decisiones.

(b) La Relación del Médico

Los médicos tienen la obligación ética de velar por los mejores intereses del paciente. Es parte de esa obligación tratar de respetar los deseos de una familia, que ante sus ojos, se hace evidente que ama y desea lo mejor para el paciente incapacitado. El desatender la opinión unánime de una familia amante del paciente nos parece un cruel formalismo legal. Situaciones como las que nos obliga el caso Cruzan[6] de presentar, si es requerida por el estado, evidencia clara y convincente del paciente incompetente sobre sus deseos en cuanto a la no prolongación de vida por medios artificiales, pudiera conducir, tanto a familiares como a médicos a mentir, por comisión o por omisión.

Es alentador, en mi opinión, que casi todas las jurisdicciones judiciales han emitido decisiones para permitir la descontinuación de tratamiento artificial de prolongación de vida en casos como los de Nancy Cruzan. Por el otro lado, sabemos que la mayoría de los pacientes mueren en hospitales u hospicios, por lo que tanto médicos, como particularmente administradores de servicios de salud y gerentes de manejo de riesgo, pudieran inclinarse ante la duda a adoptar la estrategia, lamentable para todos los concernidos, de conducir el caso por el laberinto judicial, asumiendo que toda corte estatal requiere lo mismo que la del estado de Missouri. Cuando el hecho es que dicho tribunal se encuentra hoy en día como la única jurisdicción donde aplica la norma de la evidencia clara y convincente en estos casos.

(c) Directrices o Mandatos Adelantados

Es evidente que la solución definitiva a toda la problemática creada por el caso Cruzan[6] es establecer legislación estatal adecuada que incluya los mecanismos legales para poder permitir la tranquilidad y sosiego a familiares, médicos y otros profesionales de la salud que manejan pacientes donde se hace imperativo tomar decisiones sobre tratamiento artificial de prolongación de vida.

La Corte Suprema en el caso Cruzan[6] le deja a los estados la tarea de crear los mecanismos que permitan ejercer el derecho constitucionalmente protegido de rehusar tratamiento. Los tribunales estatales repetidamente han mantenido que las legislaturas estatales están en mejor posición de formular y aprobar la política pública requerida sobre dicho particular. Es por esto que corresponde a nuestra Legislatura responder al reto proveyendo guías comprensivas, amplias y holísticas que tengan sentido práctico en el complicado escenario cotidiano del tratamiento artificial de prolongación de vida. Al presente se ha radicado por el Honorable Sergio Peña Clós, el Proyecto del Senado 981, para reconocer el derecho a los familiares o al tutor legal de un paciente en estado vegetativo persistente a rechazar artefactos mecánicos o tratamiento artificial, incluyendo alimentación e hidratación, que prolonguen la vida del paciente y establecer el procedimiento para hacer valer ese derecho. En Puerto Rico se hace más fácil bregar y definir el derecho constitucional del paciente a rehusar tratamiento y morir con dignidad por nuestra constitución tener claramente establecido como derecho fundamental explícito en la Sección 1 del Artículo 2, que la dignidad del ser humano es inviolable.

Es el consenso general, especialmente desde las recomendaciones de la Comisión del Presidente para el Estudio de Problemas Eticos en la Medicina,[8] que decisiones tan personales como el derecho a rehusar tratamiento, deben ser dejadas a los pacientes y a sus familiares, guiados por la información médica necesaria para hacer juicios informados. Para lograr dichas metas y ante la incertidumbre de las decisiones judiciales, se debe poder contar con legislación clara y definida sobre las formas y maneras de proceder, tanto de pacientes como de familiares, tutores y organizaciones a cargo del cuidado de la salud, incluyendo las alternativas de testamento ("living will"), poderes delegados y otras directrices o mandatos adelantados.

Todo lo arriba mencionado adquiere mayor importancia ante los nuevos requisitos que la Comisión Conjunta de Acreditación de Organizaciones al Cuidado de la Salud (JCAHO) establecerá a partir del próximo mes de diciembre de 1991 cuando se pondrá en vigor el "Patient Self-Determination Act".[9] Tendrán que establecerse normas específicas, motivadas por los avances tecnológicos, la reciente demanda de directrices avanzadas, el aumento en el uso de órdenes de no-resucitación y en casos de rechazo o remoción de tratamiento de prolongación de vida. Las organizaciones al cuidado de la salud deberán tener políticas institucionales bien definidas sobre dichos asuntos; si no, no cualificarán para el pago por tratamiento de pacientes Medicaid y Medicare.

4. El Papel del Derecho Penal

El saber cuando parar y reconocer los límites de la medicina muy frecuentemente se encuentra con el obstáculo que representa la duda sobre la responsabilidad criminal y la preocupación de poder ser encausado por homicidio. Todo esto a pesar de que la ley criminal, en general, prácticamente nunca ha sido utilizada como mecanismo para regular la práctica de la medicina y menos como un instrumento para cuestionar la conducta del médico que se envuelve en el esfuerzo de buena fe de tratar a sus pacientes. No existe ningún tribunal en Estados Unidos, ni Puerto Rico, que haya determinado concluyentemente que retener o retirar un tratamiento de prolongación de vida amerite responsabilidad criminal. Las leyes de homicidio no existen para regular la conducta del médico, ni para restringir el derecho del paciente a rehusar tratamiento de prolongación de vida, ni para amenazar al personal del cuidado de la salud que respete los deseos del paciente y actue de buena fe. En estos casos el paciente o su subrogado ejercen el derecho legal de rehusar el tratamiento aunque el acto resulte en la muerte del paciente. Este proceso es al que se le refiere como *Eutanasia Pasiva.* Los casos criminales llevados a tribunales no pasan de uno y nunca ha habido una convicción. Es el equivalente funcional al derecho a morir, aceptado por cortes, legislaturas y el Tribunal Supremo de los Estados Unidos en el Caso Cruzan.[6]

El informe de la Comisión del Presidente sobre Descontinuar Tratamiento Artificial de Prolongación de Vida[10] establece que una de las obligaciones legales que el médico tiene con el paciente es la de no terminar su vida mediante acción afirmativa, como por ejemplo inyectarle una substancia letal. No importa los motivos piadosos del médico, dicho acto afirmativo sería uno con intención de matar y, por consiguiente, sería asesinato. En adición,

el consentimiento del paciente a que el médico termine afirmativamente con su vida no es defensa contra el cargo de homicidio o asesinato. Esto sería considerado como *Eutanasia Activa.* Este último procedimiento está casi universalmente condenado en la ley estatutaria y judicial de Estados Unidos y Puerto Rico. Sin embargo, han habido pocos casos de eutanasia activa en los tribunales a pesar de que probablemente son mucho más frecuentes en la vida diaria. La razón de esto puede ser la discreción del sistema de justicia criminal; no surgen acusaciones, las que surgen son desestimadas, los jurados rehusan condenar, los jueces se tornan compasivos, las juntas de libertad provisional actuan liberalmente y los gobernadores conceden indultos. Todo dicho patrón de acción generalmente fundamentado en el motivo piadoso y humano del acto de relevar al paciente de dolor y sufrimiento, cuando teóricamente el motivo no debe ser pertinente en el procedimiento criminal formal.

En los últimos meses ha surgido a la luz pública, con los casos de los doctores Quill[11] y Kevorkian,[12] la controversia del *"suicidio asistido".* Solo me limitaré a mencionar que los tribunales definitivamente no consideran el rehusar o descontinuar el uso de métodos artificiales de prolongación de vida, en caso donde no puede haber recuperación, como suicidio o suicidio asistido. La razón es clara: el paciente tiene el derecho a decidir, tanto constitucional como bajo el derecho común, y obviamente, a través de mecanismos estatutarios o de directrices avanzadas. Como no hay suicidio, es lógico que tampoco pueda haber el delito de asistente o conspirador al suicidio.

5. El Componente Etico

Es por todos conocido que honramos en la medicina moderna un juego definido de valores. Cuando no consideramos dichos valores en forma objetiva y crítica, nos confrontamos con el surgimiento de un sinnúmero de problemas éticos.

La tecnología médica se ha convertido en nuestra religión. Nos hemos olvidado del propósito de la medicina, aparentemente escrito por Hipócrates, que dice: "El aliviar los sufrimientos del enfermo, para aminorar la violencia de sus enfermedades" y también sentencia "El rehusar tratar aquellos que están sobredominados por sus enfermedades, por considerar que en dichos casos la medicina es impotente". Hipócrates también dice en sus escritos que el Médico que demanda "del arte de la medicina el poder sobre cosas que no pertenecen a dicho arte, o de la naturaleza el poder sobre lo que no pertenece a la naturaleza, su ignorancia es aliada a la locura."[13]

Platón, en su famosa República, tiene frases que anteceden por siglos a nuestras realidades. Se refirió a Esculapio, el dios de la medicina, al decir que "enseñó medicina a aquellos que eran saludables y sufrían de una enfermedad específica que se pudiere curar...Para aquellos cuyos cuerpos estaban siempre en un estado de enfermedad él no intentó prescribir régimen alguno o...hacer de sus vidas una miseria prolongada...la Medicina no se diseñó para ellos y no deben ser tratados, aun si fueran más ricos que Midas."[14]

Hoy en día mientras se le niega el cuidado a millones que lo necesitan desesperadamente, se trata de forzar a otros, que no lo desean, a recibir y sufrir tratamiento costoso, fútil e innecesario.

Es importante mencionar la influencia de Bacon[15] en la ciencia y su enfoque de que las aplicaciones de la ciencia no eran "meramente ejercer de guía cuidadoso sobre el curso de la naturaleza, sino que tenían el poder de conquistar y dominar la naturaleza". La meta de doblegar y utilizar la naturaleza a su antojo, que es fundamental a la ciencia moderna, lamentablemente también se convirtió en la meta de la medicina científica. Como en el Siglo XIII, dijera Condorcet, "podrá llegar el día cuando la muerte será solamente producida por accidentes extraordinarios".[16]

Un ejemplo vívido de cómo esta filosofía y tradición han afectado a la medicina con su poder decisional es la proliferación de la resucitación cardiopulmonar en casos medicamente fútiles.

El campo de la ética es uno fascinante y obviamente muy extenso para abordarlo con justicia en esta ocasión por lo limitado del tiempo y también por ser el tópico de un distinguido visitante español en otra sesión de este congreso.

6. Recomendaciones

Citando a Annas, "la tecnología médica es un buen sirviente pero un cruel amo sin corazón. Hemos actuado como si las tecnologías médicas poseyeran el derecho a ser utilizadas. Es tiempo ya de reconocer que la gente tiene el derecho a decidir si las utiliza o no."[17]

Les estimulo a tratar de seguir estas recomendaciones:

(a) Estimulen a colegas, pacientes, familiares y público en general a discutir los asuntos relacionados con la muerte y tratamiento médico, en la forma más específica.

(b) Los hospitales y otros proveedores deberán instruir a los familiares y pacientes a preparar sus directrices avanzadas cuando son mentalmente competentes y designar a alguien de su confianza como su subrogado o substituto. También proveerle formas para cumplimentar dichas directrices.

(c) Los médicos y enfermeras debe proveer rutinariamente suficientes medicinas para mantener al paciente libre de dolor. Recordemos que los pacientes no tienen la obligación de sufrir y los médicos tenemos la obligación de aliviar el dolor y sufrimiento, aunque al hacerlo acortemos incidentalmente la vida del paciente.

(d) Los proveedores de cuidados de salud deben ser requeridos a honrar la decisión del paciente de rehusar tratamiento o transferir inmediatamente el paciente a otro médico que así lo acepte, so pena de que se le revoque la licencia o se traigan contra él cargos de impericia profesional.

(e) La decisión de rehusar tratamiento esbozada por un miembro de la familia de un paciente incompetente debe ser honrada a menos que los proveedores de cuidado de salud entiendan que la misma es contraria a los deseos del paciente y a los intereses del mismo, en cuyo caso deben conseguir orden del tribunal para continuar el tratamiento.

Espero que haya podido esbozar los puntos esenciales del derecho del paciente o su familia a rehusar tratamiento de prolongación de vida en casos donde la recuperación del paciente es imposible.

Bibliografía

1. **Schloendorff V.** Society of New York Hosp., 211 N.Y. 125, 105 N.E. 92 (1914).
2. **Quinlan, In re.** 137 N.J. Super 227, 348 A. 2d 801 (Ch. Div. 1954), Rev'd, 70 N.J. 10, 355 A. 2d 647, cert. denied, 429 U.S. 922 (1976)
3. **Conroy, In re.** 188 N.J. Super 523,457 A. 2d 1232 (Ch. Div.), Rev'd., 190 N.J. Super 453, 464 A. 2d 303 (App. Div. 1983) Rev'd., 98 N.J. 321, 486 A. 2d 1209 (1985).
4. **Griswold V.** Connecticut, 85 S. Ct. 1678 (1965).
5. **Roe V.** Wade, 410 U.S. 113 (1973).
6. **Cruzan V.** Missouri Department of Health et al, 497 U.S. 111 L. Ed. 2d 224, 110 S. Ct. 2841 (1990)
7. **Coyle M.** How Americans view high court. The National Law Journal, 26 February 1990: 1
8. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Vol. 1, Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1982.
9. Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations. Accreditation Manual for Hospitals. Oakbrook Terrace, IL, 1992.
10. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1983.
11. **Quill T.** Death and dignity. A case of individualized decision making. New Engl J Med 1991; 324:691-694
12. **Kevorkian J.** (Well publicized case of the "suicide machine").
13. Hippocrates, "Art", in Ethics in Medicine: Historical Perspectives and Contemporary Concerns, ed. S.J. Reiser, A.J. Dyck, and William J. Curran (Cambridge, Mass.: MIT Press, 1977), p. 6
14. Plato, Republic, trans. G.M.A. Grube (Indianapolis: Hackett, 1974) pp. 76-77.
15. **Bacon Francis, as quoted in Jecker N.S.** Knowing When to Stop: The Limits of Medicine, Hastings Center Report, May-June, 1991, pp. 5-8.
16. **Condorcet JM.** A Sketch for the Historical Picture of the Progress of the Human Mind, (London: Weidenfeld and Nicholson, 1955), p. 235.
17. **Annas George J.** Life, Liberty and Death, Health Management Quarterly, Vol. XII, No. 1, First Quarter 1990, pp. 5-8

FE DE ERRATA

EN LA EDICION DE ENERO DE 1992 DE NUESTRO BOLETIN, PAG. 9, POR ERROR INVOLUNTARIO DE LA IMPRENTA, APARECEN LOS NOMBRES DE LOS DOCTORES CONSUELO CLIMENT, ROMAN VELEZ Y JOSE A. CAPRILES COMO PARTE DE LA LISTA DE AUTORES DEL ARTICULO "INFECTED BULLAE: A RECOGNIZABLE ENTITY". LAMENTAMOS LOS INCONVENIENTES QUE ESTE ERROR PUEDA CAUSAR.

ART PRINTING, INC.

Socios Nuevos
New Members

ACTIVOS

Alvarez Santana, Héctor RL MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Santo Domingo, 1983, Medicina General. Ejerce en Río Piedras.

Colón Quetglas, Edward W MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1982, Psiquiatría. Ejerce en Mayagüez.

Fleites Seijas, Ernesto MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1984, Medicina Interna e Infectología. Ejerce en Caguas.

Lebrón Maldonado, Carmen N MD - Ejerce en Santurce.

López López, Hilda MD - Escuela de Medicina San Juan Bautista, 1982, Pediatría. Ejerce en Camuy.

Marcantoni Esclusa, Efraín A MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1982, Medicina Interna. Ejerce en Ciales.

Méndez González, Nancy D MD - Escuela de Medicina Universidad Santiago de Compostela, España, 1972, Radiología. Ejerce en Bayamón.

Valdés Fernández, José J MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1978, Obstetricia y Ginecología. Ejerce en Río Piedras.

Vega Delgado, Marisol MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara, México, 1989, Medicina General. Ejerce en Vega Alta.

INTERNOS-RESIDENTES

Díaz González, Víctor H MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1990, Medicina Interna. Ejerce en Bayamón.

Irizarry Cruz, Elmer MD - Obstetricia y Ginecología. Ejerce en Mayagüez.

Pérez Canabal, Alfredo MD - Neurología. Ejerce en Río Piedras.

Rodríguez, Porfirio MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1988, Neurología. Ejerce en Río Piedras.

Sustratos Morfológicos de la Vía Ventricular de Secreción y Transporte de sustancias en la Región Tuberoinfundibular del Hipotalamo. Estudio Ultraestructural

Amat, P.* G. Amat-Peral F.E. Pastor J.L. Blázquez B. Peláez,
A. Alvarez-Morujo D. Toranzo A. Sánchez

Resumen: Los estudios ultraestructurales del epéndimo de la región tuberoinfundibular del hipotálamo de la rata han demostrado la existencia de terminaciones axónicas intraventriculares, así como de yemas y bulbos citoplasmáticos que desde el polo apical de los ependimocitos se proyectan a la luz ventricular. Todas estas estructuras explican los procesos de secreción apocrina ependimaria y de neuroventriculocrinia, y, por lo tanto, la liberación de sustancias biológicamente activas en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Estas sustancias contenidas en el LCR deben actuar sobre núcleos nerviosos de la región tuberoinfundibular, tales como el núcleo arcuato, que es muy importante en la regulación neuroendocrina del lóbulo anterior de la hipófisis. Espacios intercelulares dilatados entre ependimocitos vecinos de esta región, pequeñas cisternas intraependimarias y especialmente una *prolongación lateral del receso infundibular,* que desde el vértice del ángulo lateral de este receso recorre el tejido nervioso entre el territorio del núcleo arcuato y la eminencia media, pueden ser la ruta que sigue el LCR desde el tercer ventrículo hacia el *compartimiento tisular de la región tuberoinfundibular. Se estudian también las cisternas de la región y sus relaciones con la prolongación lateral del RINF.* Algunas de estas cisternas podrían ser rellenadas por el LCR a través de la prolongación. De este modo, se ampliaría el *compartimiento tisular de LCR* y con ello la vía ventricular de secreción y transporte de sustancias biológicamente activas.

En el líquido cefalorraquídeo (LCR) hay sustancias biológicamente activas (aminas biógenas, neuropéptidos y neurohormonas), cuyas naturaleza y acciones se han conocido gracias a estudios bioquímicos, fisiológicos y farmacológicos. Los estudios morfológicos han sido de importancia trascendental en lo referente al origen de estas sustancias, apuntando hacia la capa ependimaria y hacia los elementos intraventriculares supraependimarios como fuente de las mismas. Por una parte, las yemas y los bulbos citoplasmáticos, proyectados desde el polo apical de las células ependimarias (o ependimocitos) hacia la luz ventricular, y por otra parte, las fibras nerviosas, los botones nerviosos y las células que yacen sobre la capa ependimaria en el interior de los ventrículos cerebrales, son las estructuras que pueden proveer de agentes biológicamente activos al LCR, el cual los trasporta a mayor o menor distancia.

Las yemas y los bulbos citoplasmáticos, los microvilli y los cilios, si bien son estructuras intraventriculares que están bañadas por el LCR, no son independientes de la capa ependimaria sino que pertenecen a ella, concretamente al polo apical de los ependimocitos: son *elementos intraventriculares dependientes de los polos apicales de los ependimocitos.* En el tercer ventrículo (y también en otros ventrículos cerebrales), las diferencias regionales en cuanto a la cantidad y distribución de estos elementos permiten sugerir que están relacionados con distintas funciones del epéndimo. Las características morfológicas de la superficie del epéndimo, referidas especialmente a las yemas y a los bulbos citoplasmáticos, reflejan, según algunos autores (Bleier, 1977), estados metabólicos diferentes del animal.

En el interior de los ventrículos se encuentran otros elementos que yacen sobre la capa ependimaria, pero no dependen de ella. Son los *elementos intraventriculares supraependimarios,* tales como las fibras nerviosas, los botones nerviosos (Wittkowski, 1968; Martínez y de Weerd, 1977; González-Santander, 1979; Coates, 1981; Weindi y Sofroniev, 1982; Kozlowski, 1982) y las denominadas células supraependimarias. Desde principios de este siglo, científicos alemanes denunciaron la presencia de "células libres" *("Freizellen")* sobre las superficies de los epéndimos de los ventrículos cerebrales (véase Scott y col., 1982); son las citadas células supraependimarias que con el microscopio electrónico de transmisión (MET) y con el microscopio electrónico de barrido (MEB) han sido muy estudiadas en las dos últimas décadas (Scott y col., 1973; Coates, 1973; Martínez y de Weerd, 1977; Bleier, 1975, 1977; para más bibliografía véase Scott y col., 1982).

Además de liberar sustancias en dicho líquido, la capa ependimaria debe ejercer una influencia sobre los centros y los núcleos nerviosos subyacentes. Esto es evidente en determinados territorios ventriculares, y en uno en

Departamento de Anatomía e Histología Humanas, Universidad de Salamanca, España.

**Prof. P. Amat, Departamento de Anatomía e Histología Humanas, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Ave. Campo Charro, S/N 37007, Salamanca, España.*

especial: la *región tuberoinfundibular del hipotálamo.* La importancia de esta región se explica en parte por los componentes que la integran, especialmente el núcleo arcuato del hipotálamo y la eminencia media del túber.

La región tuberoinfundibular, que es una zona de encrucijada neuroendocrina entre el hipotálamo y la hipófisis, recibe no sólo información nerviosa transmitida por fibras aferentes, sino también información humoral que puede proceder de la sangre o del LCR. Parece lógico que la información que llega desde el LCR sea proporcionada por las sustancias contenidas en él, las cuales deben actuar sobre la capa ependimaria de la luz ventricular de la región tuberoinfundibular —luz que es el *receso infundibular* (RINF) del tercer ventrículo— y a través de aquella capa sobre el tejido nervioso subyacente.

La capa ependimaria del RINF, según Brawer (1972), se caracteriza: 1) Por la práctica carencia de cilios. 2) Por la presencia de gran cantidad de yemas citoplasmáticas y de un número variable de microvilli. 3) Porque está constituida por ependimocitos comunes y por otros especializados, los llamados tanicitos.

Los tanicitos son ependimocitos especiales, de forma alargada, que constan de un cuerpo o soma y de una o varias prolongaciones basales. El soma, que contiene el núcleo celular, suele localizarse en la capa ependimaria y, por lo tanto, en contacto con el LCR; las prolongaciones basales recorren el tejido nervioso subyacente y suelen terminar en los espacios perivasculares. Hortsmann (1954) fue el primero que a estos ependimocitos especiales los denominó tanicitos y los describió con su especial morfología como células alargadas, a modo de puentes entre el LCR y la sangre. En realidad, esta morfología es la que corresponde a algunas células ependimarias de los dibujos de preparaciones de Golgi, realizados por Retzius hace un siglo (Retzius, 1893, citado por Card y Rafols, 1978).

Los tanicitos mejor estudiados son, sin duda, los del tercer ventrículo, y muy especialmente los de la región tuberoinfundibular. Lögfren (1959, 1960) demostró que las prolongaciones basales de estos tanicitos del RINF terminan en los espacios perivasculares de los capilares sanguíneos del plexo porta hipofisario y formuló la hipótesis de que estas células intervendrían en la regulación neuroendocrina de la adenohipófisis. Desde entonces, los tanicitos del RINF han sido objeto de estudio por muchos grupos de investigadores en diversas especies de animales. En mamíferos, especialmente en ratas y ratones, los tanicitos han sido estudiados con el método de Golgi (Bleier, 1971, 1972; Millhouse, 1971; Card y Rafols, 1978) y con el MET (Leonhardt, 1966; Monroe, 1967; Scott y Kingge, 1970), confirmándose la hipótesis de Lögfren. Estos trabajos permiten sugerir que los tanicitos participan en la absorción y en el transporte de sustancias entre las neuronas hipotalámicas y el LCR del tercer ventrículo.

El *núcleo arcuato* (NARC) tiene gran importancia en el control hipotalómico sobre las funciones de la adenohipófisis, especialmente sobre las gonadotropas, como lo demostraron hace ya cincuenta años harris y Spatz (véase Amat, 1987). En la actualidad se sabe que las neuronas del NARC sintetizan y liberan una gran diversidad de sustancias, tales como dopamina, neuropéptidos y neurohormonas; también se sabe que recibe un gran número de aferencias y que es el núcleo de origen del mayor contigente de axones del *haz tuberoinfundibular.* Por esta compleja organización morfofuncional, Chronwall (1985) considera que el NARC es un centro clave en la integración del mundo emocional y de las funciones vegetativas y sensoriales con la función endocrina, integración que puede ejercer por su regulación sobre la adenohipófisis. La importancia funcional del NARC explica, por lo tanto, la de la región tuberoinfundibular que lo contiene.

La *eminencia media del túber* (EM), otro de los componentes de la región tuberoinfundibular, en la actualidad está considerada como la vía final neuroendocrina. En sus capilares sanguíneos (la mayor parte de ellos con un endotelio fenestrado) terminan las prolongaciones basales de los tanicitos y multitud de fibras nerviosas procedentes de centros muy diversos, las cuales liberan en la sangre aminas biógenas, neuropéptidos y neurohormonas; estas sustancias liberadas por las terminaciones nerviosas en aquellos capilares son transportadas por vía sanguínea hacia el lóbulo anterior de la hipófisis. Entre los haces que terminan en la EM se encuentran el ya citado haz tuberoinfundibular y la *vía neurosecretora-LHRH preopticoinfundibular,* descrita por vez primera por Barry y col. (1973).

La importancia funcional del la región tuberoinfundibular se debe, por lo tanto, a los componentes que la integran (epéndimo + NARC + EM) y también a los elementos intraventriculares supraependimarios que hay en el RINF (véase Amat, 1989).

Desde hace ya algún tiempo, nuestro grupo ha estudiado con el MET y el MEB los elementos intraventriculares supraependimarios y las características del polo apical de los ependimocitos del tercer ventrículo (Amat, 1989; Amat y col., 1981, 1985, 1990; Pastor y col., 1981, 1982a,b, 1991) y del cuarto ventrículo (Alvarez-Morujo y col., 1986, 1987, 1990 a,b, 1992).

En los últimos años, nuestro grupo ha descubierto en la rata la existencia de una *prolongación lateral del RINF, a modo de canalículo, que por su calibre muy pequeño y por estar repleto de microvilli no puede ser detectada con el microscopio óptico e, incluso, puede pasar desapercibida con el MET (Amat, 1989; Amat y col., 1990; Amat-Peral y col., 1991). Esta prolongación realza la relación del LCR de RINF con el tejido nervioso de la región tuberoinfundibular.*

La región tuberoinfundibular del hipotálamo de la rata se caracteriza además por contener muchas cisternas relativamente grandes (Legait y col., 1973), cuya disposición topográfica ha sido relacionada por Bodoky y col. (1979) con el trayecto de la fibras de la vía neurosecretora-LHRH preopticoinfundibular. Nosotros (Amat, 1989; Amat y col., 1990; Amat-Peral, 1991) hemos observado que algunas cisternas están muy próximas a la prolongación lateral del RINF, pudiendo, por lo tanto, estar rellenas de LCR, lo cual representaría una amplición del compartimiento tisular del LCR, uno de los tres que contienen este líquido; los otros dos son los compartimientos ventriculares y subaracnoideo.

En el presente trabajo se hace un estudio ultraestructural de la región tuberoinfundibular del hipotálamo de

rata con especial referencia a los elementos intraventriculares supraependimarios y a la prolongación lateral del RINF.

Material y Técnicas

Para el presente trabajo se ha utilizado material empleado en diversos estudios realizados en el Departamento, procedente de 150 ratas albinas Sprague-Dawley. Cuarenta animales (veinte machos y veinte hembras) fueron castrados quirúrgicamente al mes de edad (ratas castradas). Cuarenta animales (veinte machos y veinte hembras) fueron sometidos a una intervención de castración simulada al mes de edad (ratas castración simulada). Cuarenta animales (veinte machos y veinte hembras) no fueron sometidos a ningún tipo de experiencia (ratas normales). Cinco animales de cada sexo de los diferentes grupos citados (castrados, castración simulada, normales) se sacrificaron a los 2, 2.5, 3 y 4 meses de edad. También se han utilizado treinta ratas normales —la mitad de cada sexo— de 10, 20 y 30 días de edad. De los cinco animales de cada grupo, sexo y edad de sacrificio, tres se destinaron al estudio ultraestructural convencional y dos al estudio inmunohistoquímico. El sacrificio de todos los animales se realizó bajo anestesia con tiopental sódico (30 mg/Kg peso).

Microscopía electrónica

Los animales fueron perfundidos a través del ventrículo izquierdo con una solución fijadora de glutaraldehído al 5% en tampón fosfato 0.1 M, pH 7.4, a 4 °C, precedida por un ligero lavado del árbol vascular con una solución de cloruro sódico 15 mM. Extraído el cerebro, las piezas de tejido en que se localiza la región tuberoinfundibular de hipotálamo permanecieron en la solución fijadora por un período de 12 horas. A continuación fueron postfijadas en tetraóxido de osmio al 1% en el mismo tampón, durante hora y media a 4 °C. Posteriormente fueron contrastadas en bloque con acetato de uranilo al 2% en acetona de 70°, deshidratadas con acetona e incluidas en Durcupan (Fluka). Los cortes se realizaron con un ultramicrotomo LKB Ultrotome III 8800, se contrastaron siguiendo el método de Reynolds y se estudiaron con un microscopio electrónico de transmisión Philips EM-201.

Immunohistoquímica

Las ratas fueron perfundidas a través del ventrículo izquierdo con una solución fijadora de Bouin-Hollande-sublimado, precedida por un breve lavado del árbol vascular con cloruro sódico 150 mM. Tras su extracción, los hipotálamos permanecieron en la misma solución durante 48 horas. A continuación fueron lavados con carbonato de litio, deshidratados con alcoholes e incluidos en parafina según el proceder habitual. Cortes de 7 µm de de espesor se procesaron para poner de manifiesto la inmunoreactividad a vimentina siguiendo el siguiente procedimiento tras la desparafinización y rehidratación, utilizando para las diluciones tampón Tris-salino (Tris-CIH 0.05 M pH 7.6, 150 mM CINa): H_2O_2 0.3%, 30 minutos; anticuerpo monoclonal antivimentina (DAKO, 1:20), durante 18 horas; antisuero conejo anti-ratón (DAKO, 1:50), durante 90 minutos; antisuero cerdo anti-conejo (DAKO, 1:50), durante 90 minutos; 3,3'-diaminobencidina al 0.4% con 0.05% de H_2O_2 durante 1-3 minutos; hematoxilina 30 segundos; lavado, deshidratación, aclarado y montaje según el proceder habitual.

Resultados

La región tuberoinfundibular del hipotálamo de rata está constituida por la región arcuata, en la que se encuentra el núcleo arcuato y el correspondiente neuropilo, y por la eminencia media del túber. La luz de la región corresponde al receso infundibular ((RINF) del tercer ventrículo, cuya pared lateral está revestida por el epéndimo de la región arcuata, y su suelo por el de la eminencia media del túber (fig. 1). En las capas ependimarias del receso infundibular hay ependimocitos comunes y tanicitos; éstos se ponen de manifiesto con tinciones inmunohistoquímicas como la vimentina que tiñe a los tanicitos y no a los astrocitos. En la figura 1 se observan las prolongaciones basales de los tanicitos de la pared lateral y del suelo del receso infundibular.

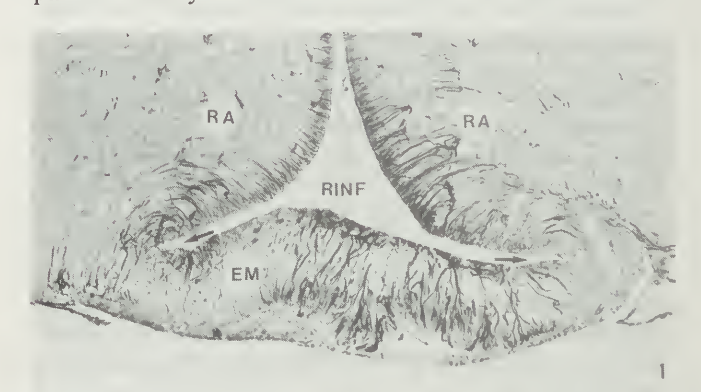


Figura 1. Corte verticofrontal de la región tuberoinfundibular de una rata macho de tres meses de edad. Tinción immunohistoquímica para vimentina. Aumentos: 125x. Obsérvense los tanicitos de la pared lateral de la región con sus prolongaciones basales incurvadas, cruzando el territorio del núcleo arcuato, y los tanicitos de la eminencia media del túber. EM: eminencia media del túber. RA: región arcuata. RINF: receso infundibular del tercer ventrículo. Las flechas señalan el ángulo lateral del RINF.

Desde el polo apical de los ependimocitos hacia la luz del RINF suelen proyectarse yemas y bulbos citoplasmáticos y microvilli (figs. 2 a 5), siendo muy escasos, prácticamente nulos, los cilios, que por el contrario son muy numerosos en la pared lateral del tercer ventrículo por encima del RINF. Las yemas citoplasmáticas varían de tamaño, pudiendo algunas de ellas alcanzar diámetros hasta de 3 um. Están limitadas por la membrana celular que continúa a la del polo apical del correspondiente ependimocito, y su contenido suele ser escaso a base de un material pulverulento, muy poco electrodenso y amorfo (figs. 2 y 5), aunque a veces hay polirribosomas (fig. 3) o pequeños túbulos (fig. 4). No es infrecuente ver yemas en extremos de microvilli (fig. 5). Hay también pequeñas yemas que contienen vesículas granulares (fig. 13).

Pequeñas vesículas, que pueden ser vesículas de pinocitosis, se hallan próximas a la membrana celular del polo apical de los ependimocitos; también existen figuras en

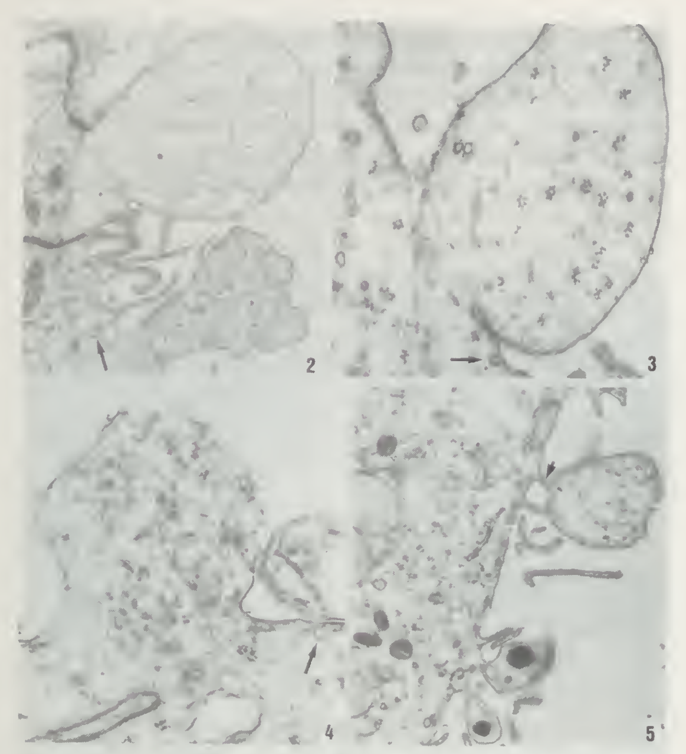


Figura 2. Yemas supraependimarias de la pared lateral de la región tuberoinfundibular de una rata macho de un mes de edad. Aumentos: 21.900x. El contenido de las yemas es un material amorfo, pulverulento, muy poco denso; los ejes mayor y menor de la yema superior miden 2.75 y 2.1 μm respectivamente. Obsérvense también los microvilli que se proyectan desde el polo apical hacia la luz del receso infundibular. La flecha señala una figura en omega.

Figura 3. Yema supraependimaria de la pared lateral de la región tuberoinfundibular de una rata macho de un mes de edad. Aumentos: 45.500x. En la yema (2 x 1.35 um), además de muy escaso material pulverulento, hay polirribosomas. La flecha señala una figura en omega en le polo apical del ependimocito.

Figura 4. Yema supraependimaria de la pared lateral de la región tuberoinfundibular de una rata hembra de cuatro meses de edad. Aumentos: 45.500x. La yema (1.3 x 1.3 um) contiene una gran cantidad de pequeños túbulos. La flecha señala una figura en omega en el polo apical del ependimocito.

Figura 5. Yema supraependimaria de la pared lateral de la region tuberoinfundibular de una rata macho de cuatro meses de edad. Aumentos: 21.900x. La yema (1.35 x 1.2 um) está unida al polo apical del ependimocito por un tallo estrecho (flecha), semejante a un microvilli; su desprendimiento del tallo justificaría el fenómeno de secreción apocrina ependimaria.

omega (figs. 2, 3, 4 y 13), que parecen abrirse en la luz del receso.

Elementos intraventriculares supraependimarios, independientes de los ependimocitos, se detectan en el interior del RINF. Pueden ser estructuras que por su contenido semejan a los cuerpos de Herring del haz supraopticohipofisario (fig. 6), que contienen mitocondrias, neurofilamentos, cuerpos multilaminares y vesículas granulares (fig. 7). Asimismo pueden verse botones nerviosos terminales, considerando como tales aquellos que presentan acúmulos de vesículas sinápticas. Algunos de estos botones nerviosos terminales no están en contacto con elementos postsinápticos (fig. 8), mientras que otros hacen sinapsis sobre estructuras también intraventricu-

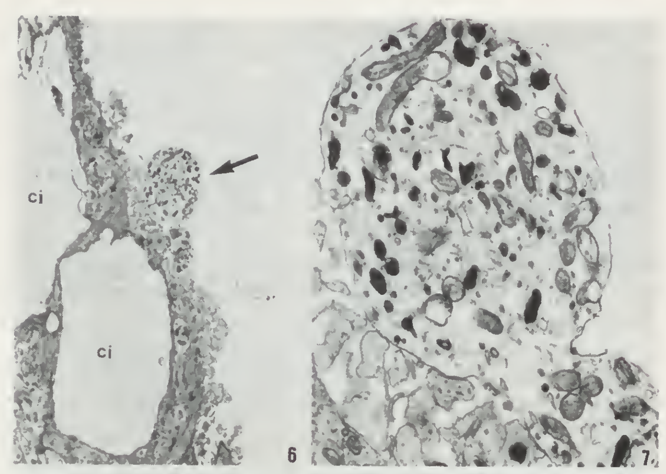


Figura 6. Pared lateral de la región tuberoinfundibular de una rata hembra de cuatro meses de edad, sacrificada a los tres meses de la ovariectomía. Aumentos: 4870x. Próximas a la luz ventricular hay cisternas (ci) de tamaño mediano (el eje mayor de una de ellas mide 12.3 μm; el de la otra 14.3 μm). En la luz ventricular se observa una estructura supraependimaria (flecha), bilobulada, que yace sobre la superficie ependimaria; su eje mayor mide 7.5 μm.

Figura 7. Detalle de la estructura supraependimaria de la figura anterior. Aumentos: 21.900x. La estructura es semejante a un cuerpo de Herring; en su interior hay mitocondrias, cuerpos multilaminares, microfilamentos y vesículas granulares.

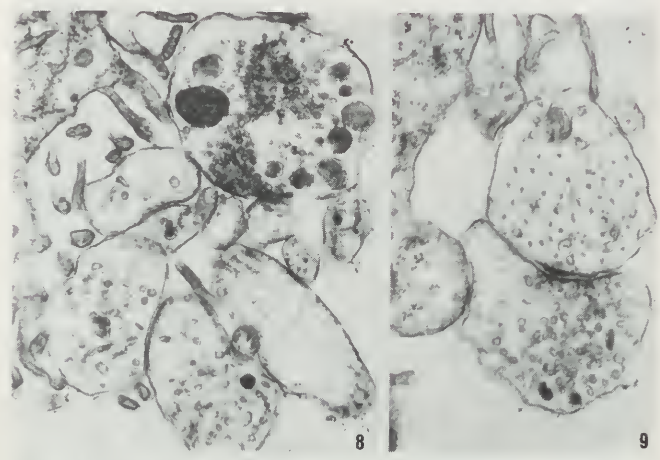


Figura 8. Pared lateral de la región tuberoinfundibular de una rata macho de tres meses de edad. Aumentos: 45.500x. En el interior de la luz ventricular hay botones nerviosos terminales con acúmulos de vesículas de tipo sináptico.

Figura 9. Sinapsis axodendrítica en el interior del receso infundibular del tercer ventrículo de una rata macho de tres meses de edad. Aumentos: 45.500x.

lares, pudiéndose por lo tanto encontrar sinapsis axodendríticas en la luz del RINF (fig. 9).

Otros elementos intraventriculares independientes de los ependimocitos son las células supraependimarias. En la figura 10 aparece una de estas células, que muestra cortos seudópodos y características ultraestructurales de los macrófagos supraependimarios, citados por varios autores. Llama la atención que la célula supraependimaria de la figura 10 "cuelga" de la vertiente superior del ángulo lateral del RINF, en contra de la gravedad, lo que tal vez pueda hacer por la adherencia a los muchos microvilli que presentan los ependimocitos con los que se relaciona.

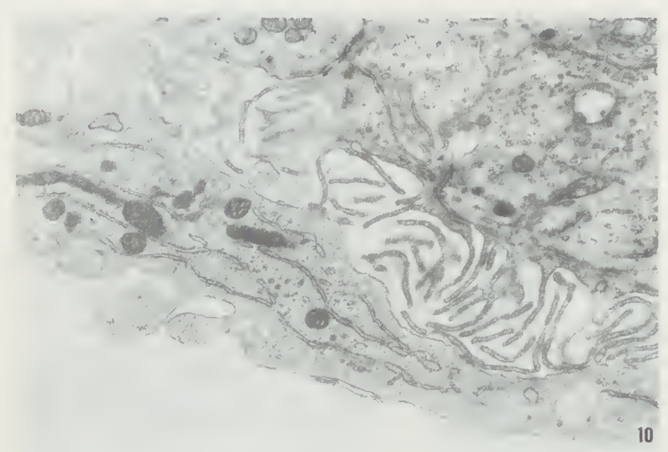


Figura 10. Célula supraependimaria en el receso infundibular del tercer ventrículo de una rata macho de dos meses de edad. Aumentos: 26.300x. Obsérvese que la célula supraependimaria está adherida a la pared superior del ángulo del receso infundibular por medio de numerosos microvilli.

Algunas imágenes ultraestructurales muestran ependimocitos vecinos cuyas paredes laterales están separadas por espacio intercelulares más dilatados de lo que es normal; hacia esos espacios intercelulares se proyectan pequeñas lengüetas citoplasmáticas semejantes a microvilli (figs. 11 y 12). La figura 11 muestra un pequeño botón nervioso que contiene vesículas granulares, situado en el espacio intercelular, a una cierta distancia del polo apical de la célula ependimaria.

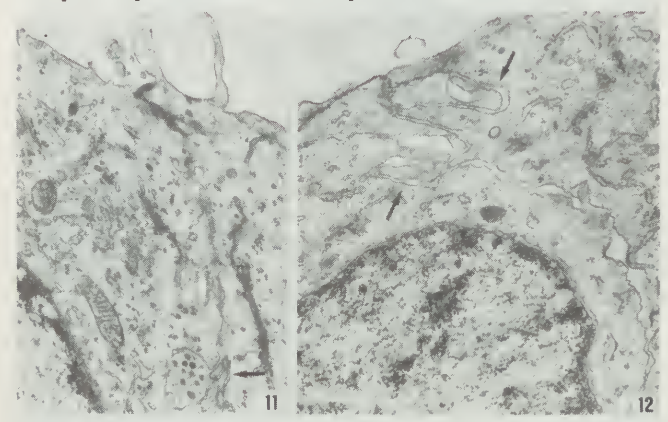


Figura 11. Ependimocitos de la pared lateral de la región tuberoinfundibular de una rata macho de dos meses y medio de edad. Aumentos: 21.900x. El espacio intercelular está ligeramente dilatado. La flecha señala un segmento de este espacio en el que hay pequeñas y estrechas lengüetas citoplasmáticas, semejantes a microvilli; a ese nivel se ve un botón nervioso que está situado en el espacio intercelular.

Figura 12. Ependimocitos de la pared lateral de la región tuberoinfundibular de una rata macho de un mes de edad. Aumentos: 30.370x. El espacio intercelular está dilatado; en la proximidad al polo apical, este espacio muestra una pequeña cisterna en la que hay lengüetas citoplasmáticas (flechas).

También pueden verse pequeñas cisternas intraependimarias, como la de la figura 13, si bien, al no haber hecho estudios en cortes seriados, no se puede afirmar que sea una cisterna y no una depresión de la superficie ependimaria que en el corte hubiera sido sorprendida aislada de la luz ventricular. La lengüeta citoplasmática que separa esta cisterna (aparente o real) de aquella luz, tiene un espesor muy pequeño, tan sólo de 100nm.

La cavidad de la figura 14 es excepcional en cuanto a su situación; se halla a unos 200 um por fuera de la luz ventricular y a unos 200 um por encima de la eminencia media, en plena región arcuata. Aquí ya no cabe dudar de que se trate de una verdadera cavidad y no de una depresión del RINF, dada la distancia que hay entre éste y aquella. Obsérvese que esta pequeña cavidad está completamente repleta de microvilli y que parece estar excavada en una célula, la cual está unida a las vecinas por zonulae adherentes muy ostensibles.

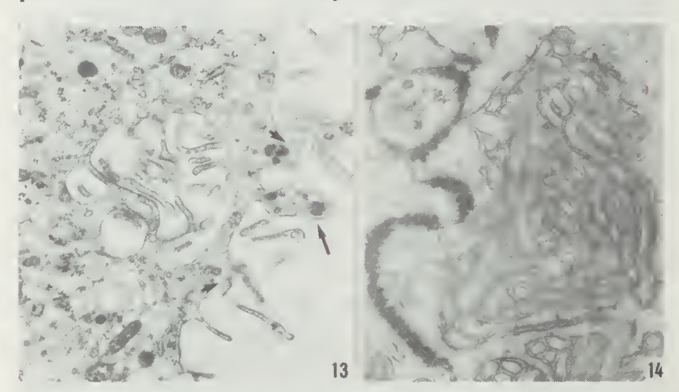


Figura 13. Ependimocito de la pared lateral de la región tuberoinfundibular de una rata hembra de cuatro meses de edad Aumentos: 30.37x. Obsérvese una pequeña cisterna intraependimaria que contiene microvilli; esta cisterna está separada de la luz ventricular por una lengüeta del citoplasma apical del ependimocito, cuyo espesor es de 110 nm. Pequeñas yemas (flecha grande) se propulsan desde aque polo apical hacia la luz ventricular; en una de ellas se ven vesículas granulares y figuras en omega (flechas pequeñas).

Figura 14. Región tuberoinfundibular de una rata macho de un mes de edad. Aumentos: 45.500x. La pequeña cavidad que aparece en la figura, completamente repleta de microvilli, está en el territorio del núcleo arcuato, muy alejada de la luz ventricular, de la que dista núcleo arcuato, muy alejada de la luz ventricular, de la que dista aproximadamente unos 200 µm.

En la figura 15 puede verse la larga prolongación lateral del RINF en forma de conductillo de unos 70 µm de longitud, extendiéndose por fuera del vértice del receso y por debajo del territorio del núcleo arcuato, al que abraza por su cara inferior; esta prolongación lateral del RINF es muy estrecha. En la figura 15, que es una micrografía electrónica de pocos aumentos con el fin de ver la mayor parte del recorrido de la prolongación, ésta aparece como una línea recta que transcurre por el límite entre la región arcuata y la eminencia media, pasando próxima a algunas cisternas.

Las cisternas abundan en la región tuberoinfundibular del hipotálamo de rata, pudiendo encontrarse en el territorio de la eminencia media, como las que mide aproximadamente 18 µm) o bien en la región arcuata; algunas están muy próximas a la luz ventricular (fig. 6).

Hacia el extremo distal de la prolongación lateral del RINF confluyen varias células, que proyectan microvilli a la luz; los polos apicales de estas células están unidos entre sí por zonulae adherentes (fig. 16). Los microvilli rellenan el interior de la prolongación lateral prácticamente en todo su recorrido y no sólo en su extremo distal, de forma tal que la luz está aparentemente obliterada, y es muy difícil de ver en las micrografías electrónicas de pequeños aumentos. Por otra parte, algún tramo de la

prolongación es una hendidura muy estrecha, tanto que puede confundirse con el espacio intercelular, si bien por dentro y por fuera de ese tramo la prolongación muestra los microvilli (fig. 17). En la luz de la prolongación pueden verse tallos ciliares, bien cortados sagitalmente (fig. 17) o transversalmente (fig. 18).

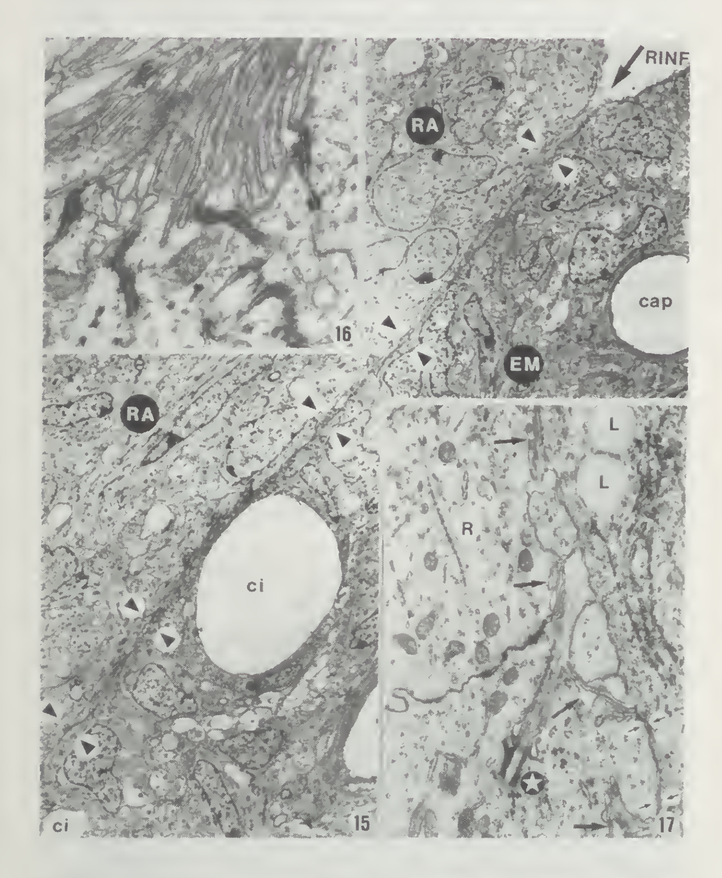


Figura 15. Corte verticofrontal de la región tuberoinfundibular de una rata macho de cuatro meses de edad. Aumentos: 3.350x. La flecha grande señala el vértice del ángulo lateral del receso infundibular (RINF del tercer ventrículo. Este vértice se continúa lateralmente con una prolongación (señalada con cabezas de flecha) a modo de canalículo, que tiene una longitud de unos 70 µm. La luz de la prolongación lateral del RINF, mny estrecha, está repleta de microvilli. Numerosas gotas de lípidos se encuentran en los polos citoplasmáticos de las células que limitan la prolongación lateral del RINF. En el territorio de la eminencia media, situado por debajo de la prolongación, se observa un capilar sanguíneo y cisternas; el eje mayor de una de ellas mide unos 18 µm. Por encima de la prolongación lateral del RINF se encuentra la región arcuata. cap: capilar sanguíneo. ci: cisternas. EM: eminencia media. RA: región arcuata. RINF: receso infundibular del tercer ventrículo.

Figura 16. Extremo distal de la prolongación lateral del receso infundibular del tercer ventrículo de una rata macho de un mes de edad. Aumentos: 45.500x. Los polos apicales de las células que "cierran" el extremo distal de la prolongación lateral del receso infundibular convergen hacia aquél, envían largos microvilli hacia la luz de la prolongación y están unidos entre sí por zonulae adherentes.

Figura 17. Tramo de la prologación lateral del receso infundibular del tercer ventrículo de una rata macho de un mes de edad. Aumentos: 21.900x. Pueden verse microvilli (flechas grandes) que ocupan la luz de la prolongación, la cual en el segmento señalado por flechas pequeñas queda prácticamente reducida al espacio intercelular. En el polo apical de las células limitantes hay gotas de lípidos, alguna raicilla ciliar y el cuerpo basal (asterisco) de un cilio, cuyo tallo se dirige hacia la luz de la prolongación lateral del receso infundibular.

En los polos de las células que limitan la prolongación lateral del RINF se ven, entre otros organitos, los cuerpos basales de los cilios, raicillas ciliares y gotas de lípidos (fig. 17), así como grumos de glucógeno (figs. 16, 17 y 18).

Las cisternas, como ya se ha indicado, pueden estar en la proximidad de la prolongación lateral del RINF (fig. 15). En ocasiones, parece que se intercalan en su recorrido, tal como se ve en la figura 19, en la que una pequeña cisterna (eje mayor = 2.7 µm) está en el laberinto de microvilli de la prolongación. La cisterna está separada de la luz de la prolongación lateral del RINF por lengüetas citoplasmáticas estrechísimas (¡ø 30 nm!); ésta es la única barrera que se interpone entre el LCR que hay en la prolongación y la cisterna.

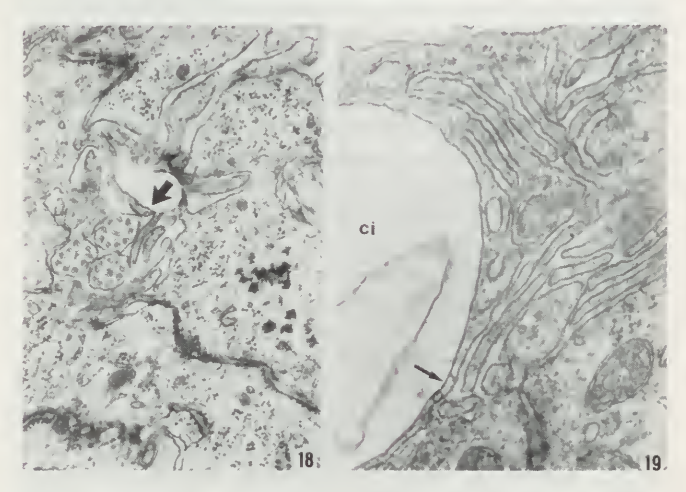


Figura 18. Tramo de la prolongación lateral del receso infundibular del tercer ventrículo de una rata macho de diez días de edad. Aumentos: 21.900x. En la luz de la prolongación hay tres tallos ciliares (flecha) cortados transversamente. En el polo apical de una célula limitante hay grumos de glucógeno.

Figura 19. Tramo de la prolongación lateral del receso infundibular del tercer ventrículo de una rata macho de un mes de edad. Aumentos: 69.500x. En el trayecto de esta prolongación lateral del receso infundibular se intercala una pequeña cisterna. Véanse los largos microvilli ocupando la luz de la prolongación; las lengüetas citoplasmáticas que separan la cisterna y la luz de la prolongación son muy estrechas; la señalada con la flecha apenas alcanza un espesor de 30 nm. ci: cisterna.

Discusión

El epéndimo de los ventrículos cerebrales, especialmente el del tercer ventrículo, ha sido estudiado con técnicas morfológicas muy diversas (Golgi, plata reducida, inmuhistoquímicas, inmucitoquímicas, microscopía electrónica de transmisión y microscopía electrónica de barrido), demostrándose que no consiste en una capa inerte que solamente sirva para separar el LCR y el tejido nervioso subyacente. Las yemas y los bulbos citoplasmáticos que desde el polo apical de los ependimocitos se proyectan hacia la luz ventricular, puestos de manifiesto por aquellas técnicas morfológicas (véase la revisión sobre la morfología de los ventrículos cerebrales de la rata de Mitro y Palkovits, 1981), han fundamentado la teoría de la *secreción apocrina ependimaria* (Stumpt y col., 1977).

Además de yemas y bulbos citoplasmáticos, el polo apical de los ependimocitos puede presentar cilios y

mocrovilli, distribuidos de forma irregular por los territorios ventriculares. Todas estas estructuras (cilios, microvilli, yemas y bulbos citoplasmáticos) son *formaciones intraventriculares dependientes de la capa ependimaria.* Las diferencias regionales en cuanto a la cantidad y distribución de estos elementos de la superficie apical de los ependimocitos ha permitido sugerir que estén relacionadas con diferentes funciones del epéndimo. Y así, a la función de secreción apocrina de los ependimocitos habría que añadir la función de absorción, representada por los microvilli, los cuales aumentan la superficie apical bañada por el LCR. La frecuente aparición de vesículas de pinocitosis cerca de la membrana celular del polo apical de los ependimocitos y especialmente la presencia de *figuras en omega* en estos lugares, son factores indicativos de un intercambio entre el epéndimo y el LCR, bien desde éste a aquél o bien en sentido inverso.

Hay otras estructuras, que también se encuentran en el interior de los ventrículos cerebrales, pero que son independientes de la capa ependimaria aunque yacen sobre ella. Estas estructuras fueron detectadas hace ya mucho tiempo con el microscopio óptico; en los últimos tiempos han sido conocidas con mejor detalle gracias al empleo del MET y del MEB. Se trata de los elementos *intraventriculares supraependimarios,* tales como las fibras nerviosas, los botones nerviosos y las células supraependimarias.

Hay botones nerviosos intraventriculares que tienen carácter terminal, como se deduce por la presencia del típico acúmulo de vesículas sinápticas. Algunos botones nerviosos terminales hacen sinapsis sobre otras formaciones tales como dendritas (sinapsis axodendríticas); otros, por el contrario, no establecen contacto con ningún elemento postsináptico. Botones nerviosos terminales y sinapsis axodendríticas existen no solamente en el RINF del tercer ventrículo, como han detectado muchos investigadores y nosotros mismos (Wittkowski, 1968; Martínez y de Weerd, 1977; González Santander, 1979; Coates, 1981; Amat y col., 1981; Pastor y col., 1981, 1982b; Weindl y Sofroniev, 1982 Kozlowskin, 1982; Amat; Amat, 1989) y como los que nosotros presentamos en la iconografía de este trabajo, sino también en el cuarto ventrículo (Alvarez-Morujo y col., 1992).

Fue Wittkowski, hace ya muchos años (Wittkowski, 1968) quien describió la presencia de estructuras semejantes a cuerpos de Herring terminales en el RINF del ratón. En nuestra iconografía hemos presentado alguna estructura semejante a un cuerpo de Herring (como el de la figura 7), aunque no terminal; en trabajos anteriores hemos aportado imágenes ultraestructurales de cuerpos de Herring terminales en el RINF de la rata (Amat, 1989; Pastor y col., 1991). Wittkowski (1968) apuntó la posibilidad de que estos elementos intraventriculares pudieran segregar sus productos hacia el LCR, dando a este proceso el nobmr de *neuroventriculocrinia.*

Antes que Wittkowski, Collin y Barry (1954) hablaron de hidroencefalocrinia, refiriéndose a la presencia de la neurosecreción en el tercer ventrículo. Y aún antes, en el año 1916, Marañon, en una comunicación presentada en la Real Academia de Medicina Española sobre el caso de un muchacho que desarrolló una obesidad adiposo-genital y una diabetes insípida como consecuencia de una herida de bala que le seccionó el tallo hipofisario, afirmó que al LCR podrían llegar sustancias segregadas por la hipófisis. *"Es, pues, seguro que la secreción interna de la porción intermedia de la hipófisis* —decía Marañón en aquella comunicación— *no se vierte a la sangre como las demás secreciones, sino que se desliza a través del tallo hipofisario, y se vierte en el LCR"* (Marañón, 1916, según cita textual de Amat, 1989).

Como se sabe, los cuerpos de Herring son engrosamientos de los axones del haz supraopticohipofisario, en los que se acumula el material neurosecretor elaborado en los somas de las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, material que está formado por las hormonas oxitocina y vasopresina y las neurofisinas, que son sus proteínas transportadoras. Los extremos finales de los axones del haz supraopticohipofisario también se dilatan y presentan diversos organitos (gránulos neurosecretores, mitocondrias, etc) y el acúmulo de vesículas sinápticas, que es el que le da carácter de cuerpos de Herring terminales; éstos se encuentran en los espacios perivasculares de los capilares sanguíneos de endotelio fenestrado del lóbulo posterior de la hipófisis, y en la sangre de estos capilares liberan la oxitocina y la vasopresina.

Es lógico pensar que, si las estructuras semejantes a cuerpos de Herring terminales encontrados en el RINF son verdaderos cuerpos de Herring, éstos por el proceso de *neuroventriculocrina* preconizado por Wittkowski liberen oxitocina y vasopresina en el LCR. La presencia de esta última hormona en el LCR fue demostrada por Heller y col. (1968) y Vorherr y col. (1968). Precisamente ya en una fecha tan temprana como 1910, Cushing y Goetsch afirmaron haber encontrado en el LCR un principio activo del lóbulo posterior de la hipófisis que, si se inyectaba a perros, aumentaba la presión sanguínea.

En resumen, los agentes biológicamente activos contenidos en el LCR pueden proceder de los ependimocitos por *secreción apocrina* —o también, según González-Santander (1979) por *secrecin microapocrina—,* y de los botones nerviosos terminales y cuerpos de Herring terminales por un proceso de neuroventriculocrinia. Otros elementos intraventriculares independientes de la capa ependimaria, como algún tipo de células supraependimarias, pueden ser también fuente productora de sustancias contenidas en el LCR.

Las células supraependimarias han sido estudiadas exhaustivamente en estas dos últimas décadas con el MEB, que tiene sobre el MET la ventaja de poder examinar amplios territorios de las superficies ependimarias. En efecto, hay multitud de trabajos sobre células supraependimarias de los ventrículos cerebrales, no solamente del tercero sino también del cuarto y de los ventrículos laterales (Scott y col., 1973, 1982; Coates, 1973; Martínez y de Weerd, 1977; Bleier, 1977; Pastor y col., 1982a; Mestres y col., 1985; Amat y col., 1990; Alvarez-Morujo y col. 1990a,b, 1992). Tanto con el MEB como con el MET los investigadores han distinguido unas células supraependimarias que parecen ser nerviosas y otras que identifican como macrófagos (véase Pastor y

col., 1982a). Entre las células supraependimarias que pueden ser nerviosas, hay algunas células neuroendocrinas (Amat y col., 1990). También éstas presuntas células supraependimarias neuroendocrinas podrían ser la fuente de algunas sustancias biológicamente activas que se liberan en el LCR.

Todos los agentes segregados y transportados por el LCR tienen que actuar sobre células diana, y es lógico pensar que lo hagan sobre la capa ependimaria, la cual, además de contribuir a la secreción de sustancias hacia la luz ventricular, debe ser el órgano receptor de las mismas. Algunos investigadores han sugerido que ciertas modificaciones de los cilios, tale como engrosamientos en sus extremos distales, pueden representar una especialización receptora de los ependimocitos (Golding y Writtle, 1977; Oksche, 1985, 1988), pero, como ya hemos dicho, la capa ependimaria del receso infundibular (RINF) del tercer ventrículo de la rata prácticamente carece de cilios, aunque no por ello deja de ser un órgano receptor; en un trabajo anterior (Amat y col., 1985) mostrábamos una imagen de un botón nervioso terminal haciendo contacto sinaptoide sobre el polo apical de un ependimocito del RINF, lo que indica que los ependimocitos pueden ser modulados por la red de fibras nerviosas supraependimarias. Todo esto indujo a Brawer (1972) a suponer que el epéndimo de la región tuberoinfundibular del hipotálamo funciona como una *glándula endocrina* inervada y que puede segregar diversos factores liberadores.

En la actualidad se admite que estos agentes biológicamente activos pueden ser captados, bien del LCR por el polo apical de los ependimocitos o bien en la sangre de los capilares por sus prolongaciones basales; la reacción funcional bipolar de las células ependimarias fue observada por Zimmermann (1982) en ratones hembras ovariectomizados, quien la consideró como un indicador del control ependimario sobre la actividad neuronal. La consideración de Zimmermann tiene importancia, porque puede explicar la finalidad de las sustancias liberadas en el LCR. Estas, en definitiva, actuarían sobre los centros y núcleos nerviosos, acción que estaría mediada por los ependimocitos. Los tanicitos —células ependimarias con largas prolongaciones basales— han sido considerados como los encargados de ejercer esa función mediadora entre el LCR y los núcleos nervios, desde que Lögfren (1959, 1960) formulara la hipótesis de que los tanicitos de la región tuberoinfundibular podrían intervenir en la regulación neuroendocrina de la adenohipófisis, porque sus prolongaciones basales terminan en los espacios perivasculares de los capilares sanguíneos del plexo porta hipofisario.

Los tanicitos de la región tuberoinfundibular han sido especialmente estudiados por muchos investigadores, siendo numerosas las clasificaciones que sobre los mismos se han hecho. En la rata, Akmayev y Fidelina (1974, 1976), los dividen en *tanicitos-alfa y tanicitos-beta.* Las prolongaciones basales de los *tanicitos-alfa* (que son los que se encuentran en las paredes laterales del RINF) se disponen radialmente en la región arcuata, a la que recorren siguiendo trayectos muy incurvados con su concavidad mirando hacia abajo y adentro (véase la figura 1); los *tanicitos-beta* se encuentran en la eminencia media desde la capa ependimaria hasta los espacios perivasculares de los capilares sanguíneos del plexo porta hipofisario. Card y Rafols (1978) han estudiado con el método de Golgi los tanicitos del tercer ventrículo de ratas neonatales (de 4 a 10 días), clasificándolos en dos grupos: 1) Los *tanicitos ventrales,* situados en parte baja de la pared lateral del RINF y en la eminencia media, que tienen dos prolongaciones basales, de las cuales una es recurrente y la otra llega a los capilares sanguíneos de la eminencia media; su soma está inmediatamente por debajo de los ependimocitos. 2) Los *tanicitos dorsales, cuyos somas están en la capa ependimaria y sus prolongaciones, muy arqueadas formando concavidades (al igual que los tanicitos-alfa* de Akmayev y Fidelina) que miran hacia abajo, penetran en el neuropilo, pudiendo llegar hasta la superficie del tejido nervioso. En el caso de la rata, los tanicitos de la eminencia media, al contrario de lo que afirman Card y Rafols (1978), tienen su soma en la capa ependimaria, y por lo tanto en contacto con el LCR, si bien es cierto que el soma de algunos está por debajo de aquella (Amat-Peral, 1991)

Todo lo anteriormente expuesto permite formular la siguiente secuencia funcional: 1) Liberación de sustancias biológicamente activas hacia el LCR por procesos de secreción ependimaria apocrina y de neuroventriculocrinia. 2) Transporte de estas sustancias por el LCR hacia otros lugares. 3) Posible efecto modulador de tales sustancias sobre los ependimocitos o reabsorción de las mismas por los polos apicales de estas células. 4) En el RINF, los tanicitos pueden transportar estas sustancias desde el LCR a la sangre de los capilares porta hipofisarios y, por lo tanto, regular las funciones del lóbulo anterior de la hipófisis o bien en sentido inverso, de modo que algunas hormonas adenohipofisarias podrían llegar al LCR.

Pero hay otro posible efecto, que es la actuación sobre los somas de las neuronas del NARC, bien por medio de los tanicitos (ya hemos dicho que las prolongaciones basales de los *tanicitos-alfa* recorren la región arcuata) o bien por el LCR; el NARC, según Krisch (1986), recibir influencias desde el LCR para su funcionamiento.

¿Cómo puede llegar el LCR a las neuronas del NARC? Si consideramos que hay tres compartimientos de LCR, uno el de los ventrículos cerebrales o *compartimiento ventricular*, otro el del espacio subaracnoideo o *compartimiento subaracnoideo,* y un tercero, menos definido (y también menos conocido), que está en el propio tejido nervioso, que es el *compartimiento tisular,* es lógico que el LCR de éste último sea el que "bañe" las neuronas del NARC. Sin duda, el LCR del compartimiento tisular procede del contenido en los ventrículos y, en el caso de la región tuberoinfundibular, del que hay en el RINF.

Los fundamentos morfológicos del trasvase de LCR desde el RINF al interior del tejido nervioso subyacente (o sea, al *compartimiento tisular)* han sido suficientemente ilustrados en la iconografía de este trabajo: espacios intercelulares dilatados entre ependimocitos vecinos

(figs. 11 y 12), pequeñas cavidades intraependimarias con microvilli (fig. 13) u otras que están relativamente alejadas de la luz del RINF en plena región arcuata (fig. 14), pueden ser lugares de tránsito del LCR. Téngase presente que una de las características de la región tuberoinfundibular es la falta de una capa glial subependimaria, lo que permite un contacto más directo de los somas neuronales y del neuropilo de la región arcuata con el LCR del RINF.

A los espacios intercelulares dilatados, situados entre ependimocitos contiguos, y a las pequeñas cavidades intraependimarias, hay que añadir la existencia de la *prolongación lateral del RINF,* descubierta y descrita por nosotros (Amat, 1989; Amat y col., 1990; Amat-Peral, 1991; Amat-Peral y col., 1991). Esta prolongación tiene una luz muy estrecha, repleta de microvilli que suelen disponerse en pilas y que prácticamente la obturan en algunos tramos, por lo que no debe extrañar que haya pasado desapercibida. A lo largo del trayecto de esta prolongación, cuya longitud puede sobrepasar los 100 µm (Amat, 1989), hay cilios con sus tallos proyectados hacia su luz. Los cilios pueden estar muy alejados del vértice del ángulo lateral del RINF; algunos distan de este vértice unos 100 um (Amat y col., 1991; Amat-Peral, 1991). En los polos apicales de las células que limitan la luz de la prolongación lateral del RINF, además de mitocondrias, grandes gotas de lípidos, cuerpos basales de cilios y otros organitos, suelen verse grumos de glucógeno, lo que puede hacernos sospechar que algunas sean *astrocitos ricos en glucógeno* (véase Leonhardt y col., 1987).

A nuestro juicio, la prolongación lateral del RINF representa una ampliación de la *vía ventricular de secreción y transporte,* situada en posición muy estratégica: entre la región arcuata y la eminencia media. El LCR, pasando por la vertiente superior de la prolongación, alcanzaría a la región arcuata y, por lo tanto, al NARC. De este modo, el núcleo podría recibir influencias del LCR no sólo por su cara medial desde la pared lateral del RINF, que carece de capa glial subependimaria, sino también por su cara inferior a través de la prolongación.

Amat-Peral (1991) ha descrito la presencia de botones nerviosos y de elementos parecidos a cuerpos de Herring en el interior de tramos mediales de la *prolongación lateral del RINF,* en los segmentos de ésta próximos al vértice del receso, lo cual podría explicar la presencia intraventricular de estos elementos sobre la capa ependimaria de la eminencia media. La prolongación sería, por lo tanto, una vía de transporte de estructuras hacia la luz del RINF. Otros elementos llegan a la luz ventricular por diapédesis a través de la capa ependimaria de la eminencia media (Amat-Peral, 1991).

Muy interesante es la relación de la *prolongación lateral del RINF* con las cisternas de la región tuberoinfundibular de la rata, estudiadas por Legait y col. (1973); éstas pueden ser pequeñas (de pocos micrómetros de diámetro) o muy grandes (50 µm o más). En la rata hembra normal este sistema de cisternas — según referencias de Legait y col. (1973) sobre hallazgos de otros investigadores— se dispone en dos hileras simétricas, distanciadas entre sí unos 120 µm, a una y otra parte de la eminencia media.

Bodoky y col. (1979) también estudiaron este sistema de cisternas de la rata que, según ellos, aparecen entre el día 15 y el 17 después del nacimiento, alcanzando la disposición que tienen en el adulto en los animales de 30 días de edad. Las cisternas ocupan la zona medial de la región tuberoinfundibular, flanqueando a la eminencia media; de adelante atrás se extienden desde el área retroquiasmática hasta por detrás de la emergencia del tallo hipofisario. Bodoky y col. (1979) sugieren que estas cisternas pueden estar relacionadas con los haces de la *vía neurosecretora LHRH preopticoinfundibular,* y afirman, además, que sus paredes son capas citoplasmáticas muy delgadas, por fuera de las cuales, y en íntima relación topográfica con las cisternas, hay botones nerviosos terminales.

Nosotros confirmamos parte de los hallazgos sobre las cisternas más arriba comentados. En figuras de un trabajo anterior (Amat, 1989) pueden verse estrechísimas lengüetas citoplasmáticas que limitan las cisternas, y la presencia de fibras nerviosas y terminaciones axónicas inmediatamente por fuera de esas lengüetas. En la iconografía del presente trabajo ofrecemos imágenes de paredes de cisternas con un espesor de 30 nm (fig. 19). Nuestra aportación original es la relacion existente entre cisternas de la región y la *prolongación lateral de RINF,* algunas de las cuales parecen intercalarse en su trayecto e, incluso, otras se sitúan en el extremo distal de la prolongación. La conclusión es obvia: el LCR de la prolongación pasa al interior de las cisternas o, al menos, de algunas de ellas, a través de las finísimas lengüetas citoplasmáticas; de este modo se incrementaría el volumen del *compartimiento tisular del LCR.* Si además se tiene en cuenta que hacia el interior de las cisternas pueden también liberarse neurohormonas u otras sustancias contenidas en los botones nerviosos terminales que hay en la inmediata periferia de las paredes de las cisternas, éstas representaría, por lo tanto, otra ampliación de la *vía ventricular de secreción y transporte.*

Sumarry: Ultrastructural studies of the ependyma of the tuberoinfundibular region of the rat hypothalamus have revealed the existence of intraventricular axonal endings and of cytoplasmic blebs and bulbs that project from the apical surface of the ependymal cells to the ventricular lumen. All these structures account for the processes of *ependymal apocrine secretion and the neuroventriculocrinia,* and hence the release of biologically active substances into t he cerebrospinal fluid (CSF). These substances contained in the CSF must act on the nervous nuclei of the tuberoinfundibular region, such as the arcuate nucleus, which is very important in the neuroendocrine regulation of the anterior pituitary gland. Dilated intercellular spaces among neighbouring ependymocytes of this region, small intraependymal cisternae and, in particular, a *lateral prolongation of the infundibular recess,* which courses through the nervous tissue between the arcuate nucleus and the median eminence from the vertex of the lateral angle of the infundibular recess, may be the route followed by the CSF from the third ventricle to the tissue compartment of the tuberoinfundibular region. Also studied are the cisternae of the region and the relationships of these with the lateral prolongation of the infundibular recess. Some of these cisternae may be filled by the CSF through the prolonga-

tion. In this way, the tissue compartment of CSF would be enlarged, and hence the ventricular route for the secretion and transport of biologically active substances would be potentiated.

Agradecimiento

Los autores desean expresar su agradecimiento a Valentín Alonso, Soledad García, María Manteca y Olvido Martín por su asistencia técnica. Este trabajo ha sido financiado por la Dirección General de Investigación Científica y Técnica, España (Proyecto PM91-0104).

Bibliografía

1. **Akmayev IG, Fidelin OV.** 1974, Morphological aspects of the hypothalamic-hypophyseal system. V. The tanycytes: their reltion to the hypophyseal adrenocorticotrophic function. An enzymehistochemical study. Cell Tissue Res., 152:403-410
2. **Akmayev IG, Fildelina OV.** 1976, Morphological aspects of the hypothalamic-hypophyseal system. VI. The tanycytes: their relation to the sexual differentiation of the hypothalamus. An enzymehistochemical study. Cell Tissue Res., 173:407-416
3. **Alvarez-Morujo AJ, Toranzo D, Blazquez JL, Pastor FE, Amat P.** 1986, Etude au microscope électronique á balayage de la surface ependymaire du quatriéme ventricule chez le rat. Bull. Ass. Anat., 70 (211 bis):48
4. **Alvarez-Morujo AJ, Toranzo D, Blazquez JL, Pastor FE, Amat P.** 1987, Etude au microscope électronique a balayage du quatrieme ventricule de plusieurs especes de mammiféres. Bull. Ass. Anat., 71(215 bis):22
5. **Alvarez-Morujo AJ, Amat-Peral G, Amat P, Toranzo D, Hernández-Holgado MT, Blazquez JL, Pelaez B, Sánchez A, Pastor FE.** 1990a, Estudio de las fibras supraependimarias del cuarto ventrículo con el microscopio electrónico de barrido. An. Anat., 36 (núm. extr.):8-11
6. **Alvarez-Morujo AJ, Pastor FE, Toranzo D, Blazquez JL, Amat P.** 1990b, Superficie ependimaria del cuarto ventrículo de la rata visto con el microscopio electrónico de barrido. An. Anat., 36:3-14
7. **Alvarez-Morujo AJ, Toranzo D, Blazquez JL, Pelaez B, Sánchez A, Pastor FE, Amat-Peral G, Amat P.** 1992, The ependymal surface of the fourt ventricle of the rat: a combined scanning and transmission electron microscopic study. Histol. Histopath., 7(en prensa).
8. **Amat P.** 1987, Nacimiento y desarrollo de la neuroendocrinología (Historia de la neurona neurosecretora). Discurso de inauguración del año académico 1987 de la Real Academia de Medicina de Salamanca, pp. 7-74. Europa Artes Gráficas, S.A., Salamanca.
9. **Amat P.** 1989, El epéndimo de la región tuberoinfundibular del tercer ventrículo y sus relaciones con los mecanismos neuroendocrinos. An. Anat., 35/92:21-30
10. **Amat P, Muñoz Barragan L, Pastor FE.** 1981, Estudio con el microscopio electrónico de barrido de la superficie ependimaria del tercer ventrículo del gato. Características morfológicas del epitelio. Morfol. Norm. Patol., A, Histol., 5:1-12
11. **Amat P, Pastor FE, Toranzo D, Muñoz Barragan L.** 1985, Estudio ultraestructural de las terminaciones nerviosas de los sistemas neurosecretores hipotalámicos. Acta Microscópica, 8:367-378
12. **Amat P, Pelaez B, Sánchez A, Zamarron C, Amat-Peral G, Blazquez JL, Toranzo D, Alvarez Morujo AJ, Pastor FE.** 1990, Contribución al conocimiento de la ultraestructura de la región tuberoinfundibular del hipotálamo de rata. An. Anat., 36 (núm. extr.):12-15
13. **Amat-Peral GM.** 1991, Aportación al conocimiento morfofuncional de la región tuberoinfundibular. Tesina de Licenciatura. pp. 1-17, 92 figs. Universidad de Salamanca, España.
14. **Amat-Peral G, Pelaez B, Pastor FE, Blazquez JL, Toranzo D, Sánchez A, Alvarez-Morujo AJ, Amat P.** 1991, Ultrastructural evidence of the ventricular route of secretion and transport of substances in the mediobasal hypothalamus of the rat. Eur. J. Neurosci., Suppl., 4:26
15. **Barry J, Dubois MP, Poulain P.** 1973, LRF producing cells of the mammalian hypothalamus. Z. Zellforsch., 146:351-366
16. **Bleier R.** 1971, The relations of ependyma to neurons and capillaries in the hypothalamus: A Golgi-Cox study. J Comp Neurol 142:439-464
17. **Bleier R.** 1972, Structural relationship of ependymal cells and their processes within the hypothalamus. En: Brain-endocrine interaction; median eminence: structure and function (Knigge, Scott y Weindl, eds.), pp. 306-315. Karger, Basilea.
18. **Bleier R.** 1975, Surface fine structure of supraependymal elements and ependyma of hypothalamic third ventricle of mouse. J. Comp. Neurol., 161:555-568
19. **Bleier R.** 1977, Ultrastructure of supraependymal cells and ependyma of hypothalamic third ventricle of mouse. J. Comp. Neurol., 174:359-376
20. **Bodoky M, Koritsanszaky S, Rethelyi M.** 1979, A System of intraependymal cisternae along the margins of the median eminence in the rat: Structure, three-dimensional arrangement and ontogeny. Cell Tissue Res., 196:163-173
21. **Brawer JR** 1972, The fine estructure of the ependymal tanycytes at the level of the arcuate nucleus. J. Comp. Neurol, 145:25-42
22. **Card JP, Rafols JA.** 1978, Tanycytes of the third ventricle of the neonatal rat: a Golgy study. Amer. J. Anat., 151:173-190
23. **Chronwall BM.** 1985, Anatomy and physiology of the neuroendocrine arcuate nucleus. Peptides 6:1-11
24. **Coates PW.** 1973, Supraependymal cells in recesses of the monkey third ventricle. Amer. J. Anat., 136:533-539
25. **Coates PW.** 1981, A comparison of intraventricular nerve fibers and supraependymal cell clusters in the third ventricle of monkeys and sheep. En: Neurosecretion: molecules, cells, systems (Farner y Lederis, eds.), pp. 438-440. Plenum Press, Nueva York.
26. **Collin R, Barry J.** 1954, Hydrencéphalocrinie neurosécrétoire dans le ventricule diencéphalique chez le capraud. Ann Endocr (Paris), 15:533-538
27. **Cushing H, Goetsch E.** 1910, Concerning the secretion of the infundibular lobe of the pituitary body and its presence in the cerebrospinal fluid. Amer J Physiol, 27:60-86
28. **Golding DW, Whittle AC.** 1977, Neurosecretion and related phenomena in annelids. Int Rev Cytol Suppl 5:189-302
29. **González-Santander R.** 1979, Electron-microscopic study of the secretion of the ependymal cells in the domestic cat (ependymin-B cells). Acta Anat 103:266-277
30. **Heller H, Hasan SH, Saifi AQ.** 1968, Antidiuretic activity in the cerebrospinal fluid. J Endocrinol 41:273-280
31. **Horstmann E.** 1954, Die Faserglia des Selachiergehirns. Z. Zellforsch 39:588-617
32. **Kozlowski GP.** 1982, Ventricular route hypothesis and peptide-containing structures of the cerebroventricular system. Front Horm Res 9:105-118
33. **Krisch B.** 1986, Ultrastructure of regulation neuroendocrine neurons and functionally related structures. En: Morphology of the hypothalamus and its connections (Ganten y Pfaff, eds.), pp. 251-290. Springer-Verlag, Berlín.
34. **Legait H, Roux M, Burlet A, Burlet C, Contet-Audonneacu JL, Sirjean D.** 1973, Les images alveolaires ou lacunaires de la region infundibulaire chez les mammiferes. Bull Ass Anat 57/156:123-127
35. **Leonhardt H.** 1966, Uber ependymale Tanyciten des III. Ventrikels beim Kanninchen. Z. Zellforsch 78:1-18
36. **Leonhardt H, Krisch B, Erhardt H.** 1987, Organization of the neuroglia in the midsagital plane of the central nervous system: a speculative report. En: Functional morphology of neuroendocrine systems (Scharrer, Korf y Hartwig, eds.), pp. 175-187. Springer-Verlag, Berlín
37. **Logfren F.** 1959, The infundibular recess, a component in the hypothalamo-adenohypophyseal system. Acta Morphol. Neerl Scand 3:55-78
38. **Logfren F.** 1960, On the transport mechanism between the hypothalamus and the pituitary. Kungl. Fysiograf. Sallskaept I. Lund Fork., 30:115
39. **Maranón G.** 1916, Observaciones clínicas y experimentales acerca de la secreción interna de la hipófisis sobre la diuresis. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, pp. 272-280
40. **Martínez P, Weerd de H.** 1977, The fine structure of the ependymal surface of the recessus infundibularis in the rat. Anat Embryol 151:241-265

41. **Mestres P, Rascher K, Delius JD.** 1985, Scanning electron microscopy of the lateral ventricle of the pigeon brain. Scanning Electron Microsc 1985/I, pp. 239-246
42. **Millhouse OE.** 1971, A Golgi study of third ventricle tanycytes in the adult rodent brain. Z. Zellforsch, 121:1-13
43. **Mitro A, Palkovits M.** 1981, Morphology of the rat brain ventricles, ependyma, and periventricular structures. Bibliotheca Anatómica, 21:1-110. Karger, Basilea.
44. **Monroe BG.** 1967, A comparative study of the ultrastructure of the median eminence, infundibular stem and neural lobe of the hypophysis of the rat. Z. Zellforsch, 76:405-432
45. **Oksche A.** 1985, Peptiderge Nervenzellen: hormonale und nervose Kommunikation. En: "Information und Kommunikation. Naturwissenschaftliche, medizynishe und technische Aspekte" (Karlson, ed.), pp. 383-402. Wissenchaftliche Verlagsgesellschaft, Sttutgart.
46. **Oksche A.** 1988, Sensory and secretory potencies and differentiations of the central nervous system. Acta Anat 132:216-224
47. **Pastor FE, Dominguez FJ, Amat P.** 1981, Ultraestructura de los elementos intraventriculares diencefálicos. Phronesis, 2:99-106
48. **Pastor FE, Muñoz Barragan L, Amat P.** 1982a, Estudio con el microscopio electrónico de barrido de la superficie ependimaria del tercer ventrículo de gato. II) Células supraependimarias. Morfol Norm Patol, A Histol 6:73-87
49. **Pastor FE, Toranzo D, Muñoz Barragan L, Amat P.** 1982b, Localization of the terminal Herring bodies in the hypothalamus-hypophysis. Neurosci. Lett suppl 10:S376
50. **Pastor FE, Blazquez FE, Pelaez B, Toranzo D, Amat G, Sánchez A, Alvarez-Morujo AJ, Amat P.** 1991, Cuerpos de Herring terminales en la luz del tercer ventrículo. An Anat 37:87-92
51. **Scott DE, Knigge KM.** 1970, Ultrastructural changes in the median eminence of the rat following deafferentiation of the basal hypothalamus. Z. Zellforsch, 105:1-32
53. **Scott DE, Kozlowski GP, Krobish-Dudley G.** 1973, A comparative ultrastructural analysis of the third cerebral ventricle of the North American Mink (Mustela vision). Anat Rec 175:155-168
53. **Scott DE, Gash DM, Sladek JR, Clayton C, Mitchell JA, Calderon S, Paull WK.** 1982, Organization of the mammalian cerebral ventricular system: Ultrastructural correlates of CSF-neuropeptide secretion. Front Horm Res 9:15-35
54. **Stumpf WE, Hellreich MA, Aumuller G, Lamb JC.** 1977, The collicular recess organ: Evidence for structural and secretory specialization lining in the collicular recess. Cell Tissue Res., 184:29-44
55. **Vorherr H, Bradbury MWB, Hoghoughi M, Kleeman CR.** 1968, Antidiuretic hormone in cerebrospinal fluid during endogenous and exogenous changes in its blood level. Endocrinology 83:246-250
56. **Weindl A, Sofroniew MV.** 1982, Peptide neurohormones and circumventricular organs in the pigeon. Front Horm Res 9:88-104
57. **Wittkowski W.** 1968, Elektronenmikroskopische Studien zur intraventricularen Neurosekretion in den Recessus infundibularis der Maus. Z. Zellforsch, 92:207-216
58. **Zimmermann P.** 1982, Estrogen-dependent changes in the functional interrelationship among neurons, ependymal cells and glial cells in the arcuate nucleus. Cell Tissue Res, 227:113-128

Immunocitochemical Study of Vasopressin-Like Immunoreactive material in the Gastrointestinal Tract of the Hedgehog Erinanceus europeus*

José Luis Vasallo[1] Román Arreaza[1] Luciano Muñoz-Barragán[1], [2]**

Summary: A study was made of portions of the gastrointestinal tract including the stomach, duodenum, jejunum, ileum, colon and rectum, and the hypothalamus of hedgehogs using the peroxidase-antiperoxidase (PAP) method incubating paraffinembedded sections of 6-7 µm thickness in an anti-arginine-vasopressin serum at a dilution of 1:1000. Vasopressin-like immunoreactivity is present in cells of the epithelial layer of the intestinal mucosa ranging from the stomach to the rectum. In the stomach the numbers of these cells are very small although they increase in the small intestine. However, in the different portions of this latter organ no significant differences can be found. Both, in colon and rectum there are cells with vasopressin-like immunorective material although at higher concentrations than in the rest of the gastrointestinal (GI) tract. Immunoreactive material is present throughout the epithelial layer of the mucosa and in general the cells of the mucosa are of the open kind.

Using the same antiserum and at similar dilution, both cells and nerve fibres containing vasopressin-like immunoreactivity were observed in hypothalamic sections of this animal species and were used as positive controls.

It is concluded that in the gastrointestinal (GI) tract of the hedgehog there is a population of epithelial cells that contain a immunoreactivity vasopressin-like-peptide (referred to as vasopressin-like peptide (AV-LP) whose numbers increase in the distal sense.

Like many other neuropeptides, vasopressin has not only been found in the hypothalamic-hypophyseal system but also in other parts of the CNS (see revision by Weindl and Sofroniew, 1985). Using immunocytochemical and radioimmunoanalytical techniques, outside the CNS it has been possible to demonstrate the presence of vasopressin in the ovary, testicle, adrenal medula and thymus, among other locations (Ang and Jenkins, 1984; Watches et al., 1982; Wathes et al., 1983; Fuller et al., 1985; Mezey et al., 1986; Nussey et al., 1984; Ravid et al., 1986; Marwick et al., 1986; Schaeffer et al., 1984). Furthermore, a vasopressin-like peptide with a molecular weight apparently higher than authentic synthetic vasopressin has been demonstrated in the sympathetic nervous system of mammals (Hanley et al., 1984). In GI tract of the rat and of the cat AV-LP has been demonstrated in cells of the epithelial layer of the mucosa and in nerve fibres of the intestinal wall by immunocytochemical and radioimmunoanalytical techniques (Vasallo et al., 1984; Sánchez-Franco et al., 1966; Vasallo et al., 1987).

In the present work we studied the possible existence of this AV-LP in the GI tract and hypothalamus of the hedgehog *Erinaceus europeus using the peroxidase-antiperoxidase (PAP) method.*

Materials and Methods

Four hedgehogs with a body weigth ranging between 250 to 300 g were anaesthetized with sodium thiopental (40 mg/kg body weight) intraperitoneally. Following this, the animals were perfused with physiologic saline containing heparin (9 g NaCl, 0.1 g heparin and 1000 ml of H_20) at 37 C through a catheter reaching the left ventricle of the heart to wash the vascular system. The animals were then perfused with BOUIN fluid. Immediately after, portions of the different parts of the GI tract and hypothalamus were removed, postifixed in the same fixative solution for 6 h at room temperature and embedded in paraffin.

Sections 6-7 µm thick were treated by the PAP method (Sternberger, 1979). To do so, once deparaffinized and dehydrated, the sections were treated with methanol and 1% H_20_2 for 20 min to inhibit endogenous peroxidase. After washing in buffer (PBS-phosphate buffer-saline 0.01M, pH7.2-7.4 and 0,875% NaCl) the sections were incubated with normal 5% swine serum for 20-30 min after which they were incubated in anti-arginine-vasopressin antiserum diluted at 1:1000 containing 0.25% BSA (bovine serum albumin) (SIGMA) in PBS overnight at room temperature. This antiserum was characterized by Sánchez-Franco et al. (1986). After washing the sections in PBS they were incubated with

[1]*Department of Human Anatomy, Faculty of Medicine, University of Salamanca, E-37007, Salamanca, Spain.*

[2]*Department of Electron Microscopy, University Clinical Hospital, E-37008 Salamanca, Spain.*

**This work was supported by a Grant from the "Fondo de Investigaciones de La Seguridad Social" Madrid, Spain.*

***To whom offprint request should be sent.*

secondary antiserum (swine anti-rabbit IgG-(DAKO), diluted at 1:50 for 30 min. After a new wash in PBS the sections were incubated in the peroxidase-antiperoxidase complex (PAP) (DAKO) complex diluted 1:100 for 30 min. Finally, the reaction was visualized by incubating the sections for 5 or 10 min in a solution of 5 mg of 3-3' diaminobenzidine-4 HCl (SIGMA) in 10 ml of 0.05 M TRIS buffer (pH 7.2-7.4 plus 0.875% NaCl) containing 30 µl of 3% H_2O_2.

Other sections were incubated in anti-neurophysin antiserum (DAKO-KIT) as primary antiserum foir 24 h at 4°C following the same steps as in the previous protocol.

All sections were contrasted with Mayer hematoxillin for 30 seconds.

The following controls were carried out: 1) substitution of the primary antiserum by normal rabbit serum; 2) pre-incubated of the primary antiserum was with the corresponding peptide (argine-vasopressin) over 24 h at 4°C; 3) Changes in pH and osmolarity of the washing and dilution buffers of the primary antiserum to avoid ionic interaction between the IgG.

Results

1. Positive controls.

Sections of hypothalamus comprising the paraventricular nucleus where vasopressin is known to be present were incubated in primary antiserum following the PAP method. An intense immunoreactivity was observed both in the neuronal somata and nerve fibres. Similarly, when incubated with an antineurophysin antiserum, the adjacent sections also showed a strong reaction coinciding with the vasopressin pattern.

2. GI tract

Stomach. A small number of cells containing immunoreactive material were observed in the epithelium of the antral mucosa. These cells were generally located in the deep part of the gland (Fig. 1) Owing to their small number their morphology is not clear although some were usually in contact with the intestinal lumen.

Small intestine. Numerous cells exhibiting VP-like immunoreactive material were observed both in the duodenum and jejunum. These cells were located at the bottom of the crypts and at the base of the microvilli and on their free edges. The morphology of these cells varies; some have a globous aspect but most of those located in the microvilli are elongated and usually have cytoplasmic prolongations that reach the intestinal lumen. Ocasionally, cells like those shown in figure 2 can be seen with two or more cytoplasmic prolongations thus offering a triangular aspect. One of these prolongations projects towards the intestinal lumen. The AV-like immunoreactive material in the cells in found both in the basal portion, where it exhibits a stronger pattern of immunoreactivity, and in the cytoplasmic prolongations of the cells.

Large intestine. -Colon: Numerous cells containing AV-like immunoreactive material were found in the epithelium of the colon glands, both in their lower parts, and in the more distal and medial portions. Like in the small intestine, their morphology varies with a predominance of the globous or slightly elongated types. On the cells cytoplasmic prolongations containing AV-like immunoreactive material are also common as may be seen in figure 3.

Rectum: Numerous cells containing AV-like immunoreactive material were found in the epithelial layer of the rectal mucosa of these animals. The cells are situated in the deepest and middle parts of the glands (Figure 4). The globous type predominates, although cells with cytoplasmic prolongations conferring them with a more elongated aspect can also be seen; these prolongations reach the intestinal lumen (Fig. 5)

Unlike what is observed in the hypothalamus, it was not possible to detect a positive reaction in any of the portions of the GI tract when working anti-neurophysin antiserum.

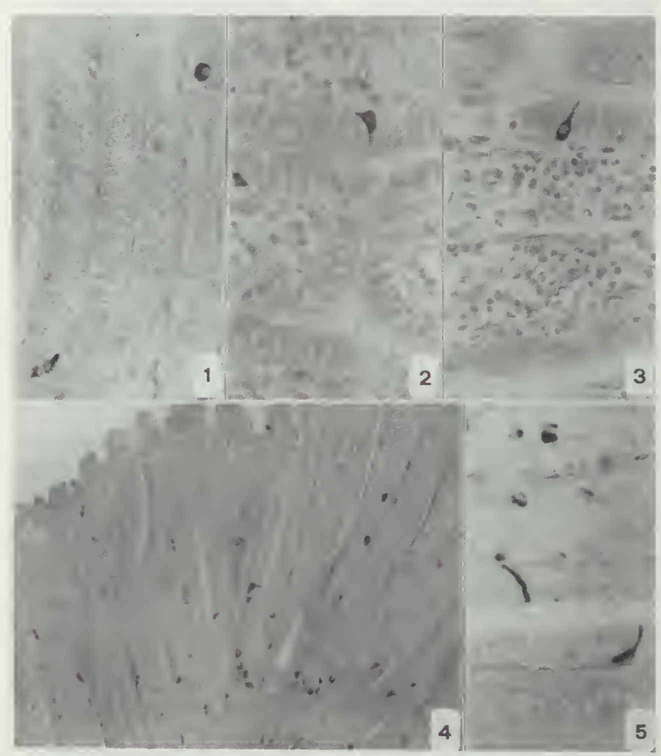


Figure 1. Localization of AV-like immunoreactivity in two cells of the gastric mucosa. Longitudinal Section. Antral Portion. PAP Method. 40X.

Figure 2. Transversal section of the jejunal villi, showing two positive AV-like inmunoreactive cells. PAP method. 40X.

Figure 3. AV-like inmunoreactivity in a cell of the colon mucosa. PAP method. 40X.

Figure 4. Numerous cells AV-like immunoreactive in the rectum mucosa. Longitudinal Section. PAP method. 20X.

Figure 5. Section from the rectum mucosa showing AV-like immunoreactive cells. PAP methods. 40X.

Discussion

The results obtained point to the existence of AV-like immunoreactive material in the epithelium of the GI tract of the hedgehog, confirming previous results obtained by our group in other mammals such as the rat, the cat and the dog (Vasallo et al., 1984; Sánchez-Franco et al., 1986; Vasallo et al., 1987). Moreover, the number of

immunoreactive cells in the hedgehog is also related to the concentration of the peptide in the GI tract of the rat as measured by the RIA technique (Sánchez-Franco et al., 1986). The question is whether the AV-like immunoreactive material demonstrated by us in the GI tract of the hedgehog is really vasopressin or whether it is some related or unrelated peptide which can be detected with the anti-vasopressin antiserum used in our work. It should be taken into account that in no case was any immunoreactivity detected against antineurophysin anti-sera such that the hypothalamic vasopressin transport peptide cannot be present in the cells containing AV-like immunoreactivity in the intestinal mucosa. Infact, Hanley et al. (1984) reported a VP-like peptide in the superior cervical and celiac ganglia of the rat; this peptide may be characterized in that it has a molecular weight apparently higher than authentic vasopressin; it is only detected by some anti-vasopressin antisera, and it has an antidiuretic action. The same authors furthermore described the presence of type V_1 receptors for vasopressin in the superior cervical ganglion of the rat and Noteborn et al. (1987) have reported the existence of modified forms of vasopressin and oxitocin in the bovine epiphysis.

In parallel gel filtration studies carried out by us (unpublished data) we have been able to detect the presence of a peptide with a molecular weight apparently higher than authentic vasopressin in the rat intestine. This peptide is able to bind to the primary antiserum used in the present work and appears to be similar to the one described by Hanley et al. d(1984) in the superior cervical and celiac ganglia of the rat.

Regarding the nature of the anti-vasopressin antiserum used in the present work it should be noted that it was the same one as that employed by Negro-Villar et al (1979) to demonstrate the existence of a AV-like substance in the rat and rabbit pineal gland. This correlates with the description of a modified form of vasopressin described by Noteborn et al (1987) in the bovine pineal gland.

Accordingly, although the exact nature of the VP-like immunoreactive material located in the cells of the intestinal mucosa of the hedgehog remains unknown, the results of our work suggest the existence of a peptide related to vasopressin in the epithelial cells of the gastrointestinal mucosa.

Resumen: **Se realizó un estudio histoquímico de porciones del sistema gastrointestinal incluyendo estómago, duodeno, yeyuno, íleo colón y recto, al igual que el hipotálamo de *Erinaceus* europeus. Se concluye que en el tracto gastrointestinal de esta especie existen células epiteliales que presentan un péptido similar a la vasopresina (AV-VP) cuyo número se incrementa en sentido distal.**

References

1. **Ang VTY, Jenkins JS.** Neurohypophysial hormones in the adrenal medulla. J Clin Endocrinol Metab 1984; 58:688-691
2. **Fuller PJ, Clements JA, Tregear GW, Nikolaidis I, Whitfeld PL, Funder JW.** Vasopressin-neurophysin II gene expresion in the rat ovary: studies in Sprague-Dawley, Long-Evans and Brattleboro rats. J Endocrinol 1985; 105:317
3. **Hanley MR, Benton HP, Lightman SL, Todd K, Bone EA, Fretten P, Palmer S, Kirk CJ, Michell RH.** A vasopressin-like peptides in the mammalian sympathetic nervous system. Nature 1984; 309:258-261
4. **Markwick AJ, Lolait SJ, Funder KW.** Immunoreactive arginine vasopressin in the rat thymus. Endocrinology 1986; 119:1690-1696
5. **Mezey E, Seidah NG, Chretien M, Brownstein MJ.** Demonstration of the vasopressin associated glycopeptide in the brain and peripheral tissues of the brattleboro rat. Neuropeptides 1986; 7:79-85
6. **Negro-Vilar A, Sánchez-Franco F, Kwiatkowski M, Samson WK.** Failure to detect radioimmunoassayable arginine vasotocin in mammalian pineals. Brain Res Bull 1979; 4:789-792
7. Noteborn HPJM, Burbach JPH, Ebels I. Modified forms of vasopressin and oxytocin in a bovine pineal preparation. FEBS LETTERS 1987; 216(2):200-206
8. **Nussey SS, Ang VTY, Jenkins JS, Chowdrey HS, Bisset GW.** Brattleboro rat adrenal contains vasopressin. Nature 1984; 310:64-66
9. **Ravid R, Oosterbaan HP, Hansen BL, Swaab DF.** Localisation of oxytocin and parts of precursors in the human neonatal adrenal. Histochemistry 1986; 84:401-407
10. **Sánchez-Franco F, Cacicedo L, Vasallo JL, Blázquez JL, Muñoz Barragán L.** Arginine-vasopressin immunoreactivity material in gastrointestinal tract. Histochemistry 1986; 85:419-421
11. **Schaeffer JAJ, Liu J, Hsueh JW, Yen SSC.** Presence of oxytocin and arginine vasopressin in human ovary, oviduct and folicular fluid. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59:970-973
12. **Sternberger L.** Immunocytochemistry. 2nd ed Wiley and Sons, New York 1979
13. **Vasallo JL, Blázquez JL, Toranzo D, López Gil A, Sánchez Franco F, Muñoz Barragán L.** Estudio Immunocitoquímico sobre la existencia de material tipo vasopresina en el duodeno de gatos. Endocrinología 1984; 31(3):80
14. **Vasallo JL, Blázquez JL, Sánchez-Franco F, López Gil A, Toranzo D, Pastor FE, Muñoz Barragán L.** Immunocytochemical study on the presence of a vasopressin-like immunoreactive substance in the mammalian gut. Front Horm Res 1987; 16:43-50
15. **Watches DC, Swann RW, Birkett SD, Porter DG, Pickering BT.** Characterization of oxytocin, vasopressin and neurophysin from the bovine corpus luteum. Endocrinology 1983; 113:693-698
16. **Wathes DC, Swann RW, Pickering BT, Porter DG, Hull MGR, Drife JO.** Neurohypophysial hormone in the human ovary. Lancet 1982; 11:410-412
17. **Weindi A, Sofroniew MV.** Neuroanatomical pathways related to vasopressin. In: Ganten D, Pfaff D (eds) Current Topics in Neuroendocrinology. Vol. 4 Neurobiology of Vasopressin. Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg, pp 137-195

Estudios Clínicos/ Clinical Studies

El Uso de Prótesis Mamarias de Silicona en Puerto Rico

Norma I. Cruz, MD

Resumen: Para tener estadísticas disponibles sobre el uso de prótesis mamarias en Puerto Rico, se diseñó el siguiente estudio por la División de Cirugía Plástica de la Universidad de Puerto Rico.

Mediante cuestionarios enviados por correo, se le solicitó la información sobre pacientes con implantes, a los 22 cirujanos plásticos residentes en Puerto Rico. Se obtuvo respuesta de 68% de ellos. En ese grupo se reportaron 1,682 pacientes que actualmente tienen implantes de gelatina de silicona. Un 82% de esas pacientes recibieron sus implantes para aumentos y un 18% para reconstrucción posmastectomía. La incidencia de contracción capsular fue de 16%, y de complicaciones tempranas 2.5%.

Tanto las enfermedades autoinmunes (.0006%) como el cáncer de seno (.002%) fueron muy raros en este grupo de pacientes.

Finalmente, el grupo reportó un uso extremadamente bajo de prótesis cubiertas de poliuretano (.0005%) en Puerto Rico.

Los datos muestran que el riesgo de problemas asociados a prótesis mamarias en Puerto Rico es muy bajo.

Aunque por largo tiempo las prótesis mamaris de silicona fueron consideradas biocompatibles ya que este material es inerte, la silicona ha estado recientemente bajo escrutinio. La Administración Federal de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), en su decisión final publicada el 16 de abril de 1992, explica que no se ha probado que las prótesis sean seguras y que hasta que no se completen los estudios, las prótesis solo estarán disponibles para pacientes de reconstrucción posmastectomía, pero no para aumentos mamarios cosméticos.

Las prótesis mamarias de silicona han sido extensamente utilizadas tanto en Estados Unidos como en Puerto Rico desde 1962. Aunque ha estado disponible la información sobre la frecuencia del uso de estas prótesis en Estados Unidos, para Puerto Rico no teníamos estadísticas disponibles, información que bajo estas circunstancias, se hace imperativo tener. Para determinar con que frecuencia se han usado estas prótesis en Puerto Rico, la División de Cirugía Plástica de la Universidad de Puerto Rico, diseñó el siguiente estudio:

De la División de Cirugía Plástica de la Universidad de Puerto Rico

Método

Se enviaron cuestionarios a los 22 cirujanos plásticos que actualmente residen en Puerto Rico, solicitando la siguiente información:

1. Número de pacientes con prótesis mamarias de gelatina de silicona
2. Número de pacientes que recibieron prótesis para aumento de seno
3. Número de pacientes que recibieron prótesis para reconstrucción posmastectomía
4. Por ciento de pacientes con contracción capsular
5. Por ciento de pacientes con complicaciones tempranas (hematomas, infección, extrusión)
6. Número de pacientes con prótesis mamarias que han desarrollado enfermedades autoinmunes
7. Número de pacientes con prótesis mamarias que han desarrollado cáncer de seno
8. Número de pacientes a los que le ha puesto implantes cubiertos de poliuretano

Resultados

Se obtuvieron respuestas de 15 cirujanos plásticos, o sea 68% del grupo total. La información fue tabulada y se muestra en la figura I. Al presente hay en Puerto Rico 1,682 pacientes con prótesis mamarias de silicona y si esto representa un 68% de la cifra total, se podría inferir que el número real debe ser como de 2,474 mujeres.

Un 82% de las pacientes recibieron prótesis mamarias para aumentos de seno y solo un 18% lo recibió para reconstrucción postmastectomía. La incidencia de contracciones capsulares fue de 16% y de complicaciones tempranas fue 2.5%, al igual que en Estados Unidos.

Tanto las enfermedades autoinmunes como el cáncer de seno fueron extremadamente raros, con porcentaje de .0006% y .002% respectivamente. Finalmente, las prótesis mamarias cubiertas de espuma de poliuretano, se usaron en solo 8 pacientes para un total de .005% de uso en nuestra comunidad.

Discusión

Hay basicamente 3 tipos de prótesis mamarias: 1) las rellenas de gelatina de silicona; 2) las inflables con salina y 3) las cubiertas con poliuretano. Al presente, la controversia con el FDA solo aplica a las prótesis rellenas de gelatina de silicona y a las cubiertas de poliuretano. El

Estudio sobre prótesis mamarias de silicona en Puerto Rico

Pacientes con prótesis mamarias de silicona	Mamoplastías de aumento	Reconstrucciones posmastectomía
1,682	1,379	303
100%	82%	18%

(A)

Prótesis mamarias cubiertas de poliuretano

8 pacientes
(.005%)

(B)

Contracciones capsulares	Complicaciones tempranas
16%	2.5%
(245 pacientes)	(38 pacientes)

(C)

Enfermedades autoinmunes	Cáncer de seno
.0006%	.002%
(1 paciente)	(4 pacientes)

(D)

Figura 1

uso de las prótesis de salina no ha sido restringido por el FDA.

Actualmente, 2 millones de mujeres en Estados Unidos tienen prótesis mamarias de gelatina de silicona.[1] Los números para Puerto Rico son algo menores, pero también aquí se han usado las prótesis mamarias extensamente, al presente hay en la Isla aproximadamente 2,000 mujeres con prótesis mamarias, en su mayoría para aumentos (82%).

Aunque gran número de mujeres con prótesis mamarias de gelatina de silicona no demuestran tener efectos adversos, hay, sin embargo, varias preguntas sobre posibles riesgos y por tal razón el FDA ha optado por requerir de los manufactureros la data científica necesaria.

Los posibles riesgos de estas prótesis de silicona son los siguientes:

1. Contracción capsular

Cuando un cuerpo extraño es implantado en una persona, la respuesta usual es la de formar una pared de cicatriz alrededor de éste. Esta reacción ayuda a fijar la prótesis en sitio. Sin embargo, este tejido de cicatriz en algunos pacientes tiende a contraerse excesivamente causando una mama más firme o dura de lo usual. En un porciento pequeño la contracción capsular es severa ocasionando dolor y deformidad mamaria. Esta condición se puede tratar con capsulotomía, pero puede recurrir.

En un estudio reciente de la data recopilada de Estados Unidos,[2] se encontró que 15% de las pacientes con aumentos mamarios desarrollaron contracción capsular y que 25% de las pacientes con reconstrucción posmastectomías presentan con este problema, dada la mayor extensión de la cirugía, resultado en más tejido de cicatriz.

De la información recopilada para Puerto Rico, encontramos que nuestra incidencia de contracción capsular es de 16% en el grupo total, compuesto en su mayoría de aumentos de seno y por lo tanto compara favorablemente con la incidencia de 15% en Estados Unidos.

2. Desarrollo de cáncer

El cáncer mamario es una de las malignidades más frecuentes en la mujer. En Estados Unidos una de cada nueve mujeres desarrollará cáncer mamario.[3] Dado que actualmente hay 2 millones de mujeres con prótesis mamarias en la nación americana, es de esperar que al azar alguna de ellas presentara con cáncer mamario, sin que esto quiera decir que existe una relación de causa y efecto.

Al evaluar posibles riesgos de cáncer, es crucial entender la diferencia entre la experiencia con seres humanos y la experiencia en animales de laboratorio. Desde los primeros trabajos de investigación en 1941, se ha encontrado repetidamente que las ratas y ratones de laboratorio desarrollan un tipo raro de tumor de tejido conectivo, llamado fibrosarcoma, cuando se les implanta cualquier prótesis o material extraño, como celofan, metales o varios plásticos.[4-6] Este tipo de tumor es diferente al que las mujeres desarrollan en las mamas, el cual es un carcinoma. Estudio hechos por la Dow Corning, el mayor manufacturero de gelatina de silicona, demostraron que las ratas con implantación subcutanea de silicona desarrollaron un gran número de fibrosarcomas.[7] Esos estudios fueron revisados por un comité del FDA y por el Instituto Nacional de Salud (NIH). Ambos grupos reportaron que los resultados en ratas no se podían aplicar a los humanos, quienes no suelen responder con inducción de sarcomas a implantaciones subcutaneas como lo suelen hacer varias especies de animales, como las ratas.[8]

El único estudio epidemiológico grande, realizado en Estados Unidos se llevó a cabo en el condado de Los Angeles y se estudiaron 3,111 mujeres quienes habían tenido prótesis mamarias por un promedio de 11 años. La incidencia de cáncer mamario en las mujeres con prótesis de silicona no fue mayor que el de la población en general.[9] Hallazgos similares se encontraron en el grupo que había tenido prótesis por 20 años o más, según fue recientemente publicado en la última revisión de este estudio.[10] Actualmente, un estudio de la Universidad de Nueva York ("NYU Study") con el co-auspicio de la industria privada re-evalúa si existe alguna relación entre la prótesis mamarias y el cáncer de seno utilizando un modelo similar al de Deapen y Brody en Los Angeles.

En Puerto Rico la muestra estudiada es pequeña, pero solo 4 pacientes de un total de 1,682 desarrollaron cáncer de seno, o sea, .002% del grupo.

Con la información disponible actualmente, se puede decir que es altamente improbable que exista una asociación entre las prótesis mamarias y el cáncer de la mama.

3. Interferencia con la detección temprana de cáncer mamario por mamografía

La presencia de una prótesis mamaria hace más difícil el examen rutinario de mamografía,[11] especialmente si la paciente tiene contracción capsular de moderada a severa. Toda mujer evaluando la posibilidad de una mamoplastía de aumento debe tomar esto en consideración, particularmente si ella tiene un historial personal de cáncer mamario u otros factores de riesgo.

Aunque se ha documentado que parte del tejido mamario puede ser ocultado por la presencia de una prótesis radiopaca, no se han reportado casos específicos de detección tardía de malignidad debido exclusivamente a las prótesis. Toda la evidencia estadística indica que si los exámenes son hechos (utilizando técnicas especiales) a intérvalos apropiados, el diagnóstico de cáncer no es retrasado. Las dos placas usuales de mamografía rutinaria son insuficientes para estas pacientes y vistas adicionales estan indicadas.[12]

Actualmente se investiga la posibilidad de hacer prótesis mamarias radiolucentes que permitan la visualización completa del tejido mamario.[13]

4. Escape de la gelatina de silicona y enfermedades autoinmunes

Se sabe que aun prótesis que no estan rotas, pueden tener pequeños escapes de gelatina de silicona.[14] Se ha postulado que las partículas libres de silicona pueden precipitar fenómenos autoinmunes en huespedes susceptibles.[15-19] La silicona se ha encontrado ingerida por los macrófagos alrededor de los implantes. Heggers y colaboradores estudiaron el efecto de la silicona en la migración de macrófagos y encontraron que esta se inhibía en un 45% de lo esperado.[20]

Sin embargo, la investigación actual no muestra evidencia alguna de que las partículas de silicona puras puedan causar sensitización en el huesped, ya sea en pruebas de transformación linifocítica o por cambios en subpoblaciones de linfocitos.[21]

Los casos aislados de enfermedades autoinmunes o artritis asociados a prótesis mamarias de silicona en la literatura americana[22-24] son insuficientes para tener significado estadístico.[20] Dado que 1,000 casos de artritis reumatoidea se diagnostican anualmente por millón de mujeres en Estados Unidos,[26] y hay 2 millones de mujeres con prótesis mamarias, uno debería ver más de 2,000 de las pacientes desarrollar estas enfermedades para poder establecer una asociación que no sea debida al azar.

No hay evidencia estadística al presente para asociar estas pequeñas cantidades de silicona libre con la inducción de enfermedades autoinmune, escleroderma o lupus. En adición esas condiciones son extremadamente raras. Menos de 50 casos se han reportado en 2 millones de mujeres que han recibido prótesis mamarias en Estados Unidos durante los últimos 27 años.

Actualmente se está llevando a cabo un estudio en la Universidad de Michigan ("Michigan Study") que con el co-auspicio de la industria privada, evaluará si existe una relación de causa y efecto entre las prótesis mamarias y las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, al día de hoy, de la información disponible no se puede inferir que exista una asociación entre las prótesis de silicona y la inducción de enfermedades autoinmunes.

El grupo de pacientes de Puerto Rico también mostró una frecuencia muy baja de asociación, ya que solo se reportó una paciente con lupus entre 1,682 que recibieron prótesis mamarias de gelatina de silicona.

5. Prótesis cubiertas de poliuretano

Las prótesis mamarias cubiertas de poliuretano se han estado usando por los últimos 20 años y demostraron tener un beneficio significativo, la reducción en la incidencia de contracción capsular a proximadamente 5%.[21-23] Se estima que como 10% de los 2 millones de mujeres con prótesis mamarias en Estados Unidos tienen la modalidad cubierta con poliuretano. Sin embargo, recientemente ha surgido la preocupación de que la degradación de la espuma de poliuretano que cubre estas prótesis produce pequeñas cantidades de 2, 4 diaminotolueno (TDA),[30] sustancia que puede inducir el desarrollo de cáncer de hígado en ratas de laboratorio.

El riesgo real es posiblemente muy pequeño dado que las cantidades producidas de TDA son mínimas.[31-32] A pesar de esto, la principal compañía manufacturera de estas prótesis, SURGITEK, se retiró del mercado en septiembre de 1991.

El FDA ha advertido que no hay necesidad al presente de remover las prótesis cubiertas de poliuretano en las pacientes que actualmente las tienen. En Puerto Rico este tipo de prótesis se ha usado muy poco, solo 8 pacientes en el grupo de 1,682. Por lo pequeño del número, no podemos hacer inferencias sobre incidencia de problemas en estos pacientes.

En conclusión, no existe al presente evidencia científica de peso que sugiera que los implantes mamarios de gelatina de silicona no sean seguros. Sin embargo, se recomienda seguir las restricciones al uso de estas prótesis sugeridas por el FDA.

En Puerto Rico, al igual que en Estados Unidos existe un número grande de pacientes con prótesis mamarias y ambos grupos se han comportado de una manera similar en cuanto a la incidencia de contracciones capsulares y otras complicaciones. Una diferencia significativa entre ambos grupos es que en Puerto Rico se han utilizado muy poco las prótesis cubiertas de poliuretano (.0005%), comparado con Estados Unidos, donde 10% de las pacientes tienen este tipo de prótesis.

Dado que los medios de comunicación han presentado la controversia en torno a los posibles riesgos de las prótesis de silicona en una forma tan sensacionalista, compete al médico mantenerse informado para poner en perspectiva correcta la información disponible.

Summary: To obtain data on the use of gel-filled silicone breast implants in Puerto Rico, a study was undertaken by the Division of Plastic Surgery of the University of Puerto Rico. Questionnaires, designed to obtain information about their breast implant patients, were mailed to the 22 plastic surgeons in Puerto Rico. Sixty-eight percent of the plastic surgeons responded.

The collected data showed that 1,682 patients received gel-filled silicone breast implants, of whom breast augmentation accounted for 82%, and post-mastectomy reconstruction for 18%.

Capsular contracture occurred in 16% and early complications in 2.5% of the patients. Autoimmune disease was rare (.0006%), as was breast cancer (.0002%).

Very few patients in Puerto Rico received polyurethane foam covered breast implants (.005%).

The risk of problems associated with breast implants in our Island appears to be very low.

Bibliografías

1. "Safety of Silicone Breast Prosthesis". FDA Drug Bulletin, Feb. 1989; 19(1):2-3
2. "Silicone Gel-Filled Breast Implants: Reliable Evidence Supports Safety". Joint Position Statement of the American Society of Plastic and Reconst. Surgeons, April 29, 1991.
3. **Silverberg E, Boring CC, Squires TS.** Cancer Statistics, 1990; CA 40(1):9
4. **Turner FC.** Sarcoma at sites of subcutaneously implanted Bakelike discs in rats. J Natl. Cancer Inst 1941; 2:81
5. **Oppenheimer BS, Oppenheimer ET, Stout AP.** Sarcomas induced in rodents by imbedding various plastic films. Proc Soc Exp Biol Med 1952; 79:366
6. **Oppenheimer ET, Willhite M, Stout AP, Danishefsky I, Fishman MM.** A comparative study of the effects of imbedding celophane and polysterene films in rats. Cancer Res 1964; 24:379
7. Hearing on Protecting Patients from the Dangers of Silicone Breast Implants. Human Resources and Intergovernmental Relations Subcommittee, U.S. House of Representatives, December 18, 1990.
8. Committees: (1) Ad hoc committee comprising members of National Cancer Institute, National Toxicology Program, National Center for Toxicological Research, and the Cancer Risk Assessment Committee of the Federal Drug Administration Center for Foods, and (2) Cancer Risk Assessment Committee of the Federal Drug Administration.
9. **Deapen DM, Pikes MC, Casagrande JT, Brody GS.** The relationship between breast cancer and augmentation mammoplasty: An epidemiologic study. Plastic and reconstructive surgery 1986; 77:361-367
10. **Deapen DM, Brody GS.** Augmentation mammoplasty and breast cancer: A 5-year update of the Los Angeles Study. Plast Reconst Surg 1992; 89:660-665
11. **Hayes H, Vandergrift J, Diner WC.** Mammography and breast implants. Plastic and reconstructive surgery 1986; 77:361-367
12. **Exlund GW, Busby RC, Miller SH, Job JS.** Improved imaging of augmented breasts. American Journal Roentgenology 1988; 151:469-473
13. **Young VL, Lund H, Destouet J, et al.** Biocompatibility of radiolucent breast implants. Plastic and reconstructive surgery 1991; 88:462-474
14. **Thomsen JL, Christensen L, Nielsen M, et al.** Histologic changes and silicone breast prosthesis. Plastic and reconstructive surgery 1990; 85:38-41
15. **Miyoshi K, Miyamura T, Kovayashi Y, et al.** Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvanticity in man. Disorders developed after augmentation mammoplasty. Jpn Med J 1964; 2122:9
16. **Yoshida K.** Post mammoplasty disorder as an adjuvant disease of man. Shikoku Acta Med 1973; 29:318
17. **Kumagai Y, Abe C, Shiokawa Y.** Scleroderma after cosmetic surgery. Arthritis Rheum 1979; 22:532
18. **Kumagai Y, Abe C, Shiokawa Y, Medsger TA, Rodnan** GP. Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery. Arthritis Rheum 1984; 27:1
19. **Fock KM, Feng PH, Tey BH.** Autoimmune disease developing after augmentation mammoplasty: Report of 3 cases. J Rheumatol 1984; 11:98
20. **Heggers JP, Kossovsky N, Parsons RW, et al.** Biocompatibility of silicone implants. Ann Plast Surg 1983; 11:38
21. **Brantley SK, Davidson SF, St. Arnold PA, et al.** Assessment of the lymphocyte reponse to silicone. Plastic and reconstructive surgery 1990; 86:1131-11317
22. **Baldwin CM, Kaplan EN.** Silicone-Induced Human Adjuvant Disease? Ann Plast Surg 1983; 10:270-273
23. **Weiner SR, Paulus HE.** Chronic Arthropathy Occurring After Augmentation Mammoplasty. Plastic and Reconstructive Surgery 1986; 77:185-187
24. **Sergott TJ, Limoli JP, Baldwin CM, Laub DR.** Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation: a review of the literature, case studies, and speculation for the future. Plastic and reconstructive surgery 1986; 78:104-113
25. **Brody GS.** Discussion to the paper "Chronic arthropathy occurring after augmentation mammoplasty". Plastic and reconstructive surgery 1986; 77:190-193
26. **Rodnan GP, Schumacher HR.** Primer on the rehumatic diseases, 8th Ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation, 1983.
27. **Ashley FL.** Further Studies on the Natural-Y Breast Prosthesis. Plast Reconst Surg 1972; 49:414
28. **Capozzi A, Pennisi VR.** Clinical experience with polyurethane-covered gel-filled mammary prosthesis. Plast Reconst Surg 1981; 68:512-518
29. **Herman S.** The Meme Implant. Plast Reconst Surg 1984; 73:411
30. **Batich C, Williams J, King R.** Toxic hydrolysis product from a biodegradable foam implant. J Biomed Mater Res 1989; 23:311
31. Polyurethane foam covered breast implants. FDA Press Office release. (Talk Paper T-91-20) April 17, 1991.
32. **Szycher M, Siciliano AA.** Polyurethane-Covered Mammary Prosthesis: A nine year follow-up assessment. Work Commissioned by SURGITEK to Polymedica Industries, Inc., Woburn, MA, 1989.

Estudios Clínicos
Clinical Studies

Asymptomatic Carcinoma of the Endometrium in a Patient on Adjunctive Tamoxifen Therapy for Carcinoma of the Breast

Edward O'Neill, MD[1] Wilma Rodríguez Mojica, MD[2]

Summary: A case report of a 70 years old female, on tamoxifen for over five (5) years after a left mastectomy and with lymphadenectomy and radiotherapy in whom an asymptomatic adenocarcinoma of the endometrium is reported. Review of the literature suggests this association, however, definitive proof that tamoxifen causes cancer of endometrium has not been fully accepted. The best study in this regards is the one from Radiohemmet Oncologic Centre from Stockholm, Sweeden. Patients with cancer of the breast that have been over two (2) years on tamoxifen should be screened with endovaginal sonograms for thickness of endometrium, thickness over 9mm and posibly over 5mm should be investigated with hysteroscopy and fractional uterine curetage.

In 1931, Taylor reported on the coincidence of primary breast cancer and uterine cancer. Thus, a possible association between breast and endometrial carcinoma has been suggested for many years[1] Cooks data in 1966 documented that when cancer first appears in certain tissues, other tissues may then have a greater, and some a lesser, likehood of developing second neoplasm. Endometrial cancer may have a greater likehood of appearing among patients with breast cancer.[2]

An association between conjugated estrogen use and endometrial cancer was reported in 1975 and 1982 by Ziel.[3, 4]

Hoover, in 1976, reported on cancer of the uterine corpus after hormonal treatment for breast cancer.[5] Among 45,853 women in whom breast cancer was diagnosed after age 49, cancer of the uterine corpus subsequently developed in 203 patients.[1] The risk was greater among those women receiving hormones than in treatment groups and tended to rise with increasing interval from first treatment. A significantly higher risk was present in women treated with diethyl-stilbesterol as adjunctive therapy immediately following mastectomy. The study group was subdivided according to hormone treatment:

1. No hormone treatment----4164
2. Received hormone treatment initially----1660
3. Received hormones in subsequent course of treatment----2552

The excess rate for endometrial cancer rose 40% among women receiving no hormones, to 100% for those treated with hormones in a subsequent course, to 200% for those receiving hormones initially. When the rates for unspecified uterine cancer were added to the calculation, the observed value equalled the expected value for women never receiving hormones, but a 50% excess was found among those receiving hormones in a subsequent course and a 100% excess among those treated initially. The hormones were predominately non steroidal estrogens, Diethyl Stilbesterol.

Tamoxifen citrate is a non steroidal antiestrogen with agonistic properties. The antiestrogenic property is related to its capacity to occupy the 17-B- estradiol receptor and inducing binding of the tamoxifen receptor complex to DNA. This way it inhibits the replenishment of estrogen receptors within the cytoplasm so that the amount of receptors decreases.[8]

However, on post menopausal women with little estradiol available tamoxifen can act estrogenically.[9]

Tamoxifen was first used in clinical trials as adjuvant therapy for breast cancer in 1971.[6] 46 patients with late or recurrent carcinoma of the breast were treated, 10 of which showed a good response. The practice at that institution at the time of their report was to offer irradiation of the ovaries at the initial treatment of breast cancer to all premenopausal women and to those within 3 years of the menopause. Patients with recurrence of carcinoma of the breast or metastasis which were judged not suitable for radiotherapy received hormone therapy ICI 46474. (Tomoxifen).

In 1984, Ribero reported on the Christie Hospital adjuvant tamoxifen trial status at 10 years.[7]

This study was randomized clinical trial of tamoxifen as adjuvant to surgery for premenospausal patients with operable breast carcinoma versus an irradiation induced menopause. Post menopausal women had tamoxifen for one year and no further treatment. At 10 years, the analysis showed no significant difference in over all and disease free survival between premenopausal women with tamoxifen, or an irradiation menopause. For premenopausal node-negative patients, there would

[1]*Director Department Ob-Gyn San Juan Municipal Hospital, Professor Ob-Gyn School of Medicine UPR and Universidad Central del Caribe*
[2]*Associate Professor Radiology School of Medicine UPR, Director Sonography University Hospital*

appear to be a trend in favor of the tamoxifen trial patients. When the disease free survival of all patients was analyzed, allowing for node status, there was a marked trend in favor of the tamoxifen treated patient.

In 1981, Boccardo noted estrogen like action of tamoxifen in vaginal epithelium.[10] In 1984, Boccardo noted similar effect in the endometrium.[11] In 1985, Killache from Memorial Sloan Kettering Cancer Center reported three[3] cases of endometrial cancer after tamoxifen regime of 20mg daily of only seven[7] to 14 months duration.[12]

In 1989, Fornarder etall, from Sweeden, reported on the primary cancers in a randomized study of 1,846 post menopausal patients of tamoxifen as an adjuvant for primary surgery for early breast cancer.[13]

The number of new cases on the tamoxifen group (N-57) didn't differ significately from those in the control group (N-70). However in tamoxifen patients, second breast cancers occured less often, and endometrial cancer more often in those treated over two years (control group a 915. Tamoxifen 931.

The dosage of Tamoxifen was 40mg daily. Number of cases in control group 2, in tamoxifen group 13. They also reported two (2) primary liver cancers in the tamoxifen group.

Other reports on carcinoma of the endometrium on patients on Tamoxifen Adjunts Therapy for breast carcinoma are those of Atlante[14] et all, Mathewetall[15] Malterono.[16] In an editorial Gusberg[9] suggests monitoring for this diseases by serial endometrial biopsis.

Narsi[17] reported an ultrasound endometrial thickness in post menopausal women less than 5mm correlated with an atrophic and inactive endometrium when the endometrial thickness was over 5mm, some pathology was suggested.

Fleisher[18] reports on the endometrial thickness on trans vaginal sonography as follows:

	Range (mm)
Proliferative phase	4-8
Secretory phase	7-14
Postmenopausal (No HRT)	4-8
Postmenopausal (HRT)	6-10

He states that endometrial thickening greater than 10mm in AP dimension in patients who are postmenopausal usually indicated hyperplasia or carcinoma.

Case Report

This is a 70 year old G IV - PIV - who had menarche age 12, Menses regular until age 50 (6/72) after which developed metrorrhagia. A fractional curetage with cervical biopsies was performed on 11/30/72.

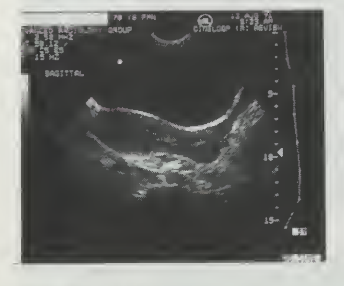
Findings during the procedure were 1 uterine prolapse and sounded 3 1/2 inches, pathology showed chronic cervicitis, endocervical epithelium and proliferative endometrium. She had no subsequent menses after the curetage. On 1/27/76 Cytology reported as Class II inflamatory atypia Colposcopy on 2/18/76 was normal. Biopsies of cervix, 4 quadrant reported as chronic cervicitis with atypia repeat cytology on 11/8/76 was Class I subsequent cytologies were Class I.

After 2/26/79 her next visit was on 8/13/87. On September/86 a left mastectomy with lymphadenectomy for carcinoma of the breast had been performed. One large midaxillary node out 16 was involved.

Estrogen receptor 3.4 Progesterone receptor 1
Pathological report Infiltrating duct carcinoma
She had postop radiotherapy and was placed on Tamoxifen dosage- 20mg
She was seen on 6/6/89, 5/7/90. At visit of 5/8/90 she reported a laparatomy performed on 3/3/90 - Pathological report
Benign lymphangioma. Cytology Class I
At next visit of 7/18/91 because of history of tamoxifen therapy for five years an endovaginal pelvic sonogram was ordered with request to measure endometrial thickness. No history of Postmenopausal bleeding.

Ultrasound Report

a) Uterine dimensions
10.9 cm longitudinal
4.3 cm AP
4 cm Transversely at fundus
b) Fluid present within endometrial cavity
c) Echogenic endometrial lining with AP thickness of 9.7mm AP diameter of endometrial cavity 9.7mm
d) Right ovary 1.53 cm x 2.97 cm x 1.10 cm
e) Left ovary 3.1 cm x 1.38 cm x 2.25 cm (See Figure 1-2)
Histeroscopy with fractional curetage was performed on 8/29/91. Findings sounded 10cm blood content in endometrial cavity. Abundant tissue in endometrial cavity. Pathology report: Loose fragments of endocervical epithelium. Adenocarcinoma of endometrium G-II (Figure 3-4)
Colonoscopy was requested. Done on 9/591 showed Diverticulosis, 5cm. Polyp on descending colon. Biopsy tubular adenosis.



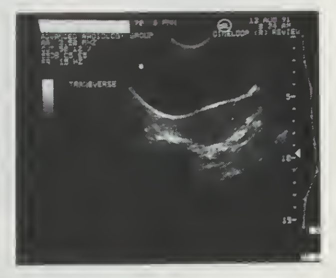
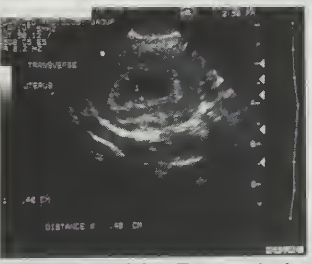


Figure 1A and 1B: Pelvic Transabdominal Sonogram
Transverse and longitudinal views show an enlarged, anteverted uterus, with fluid content within the endometrial cavity.



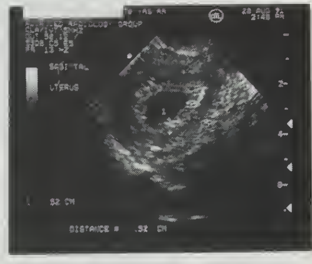
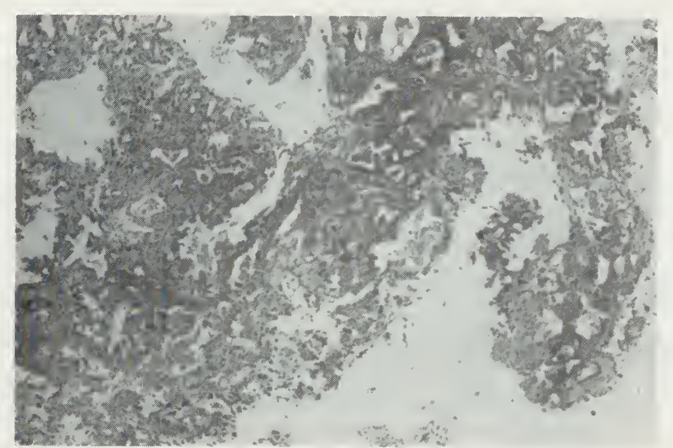
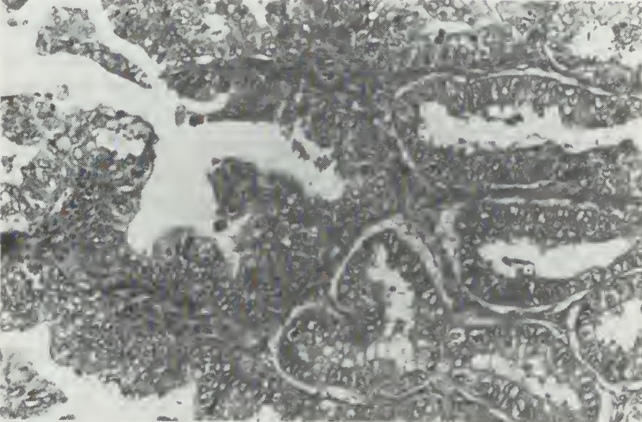
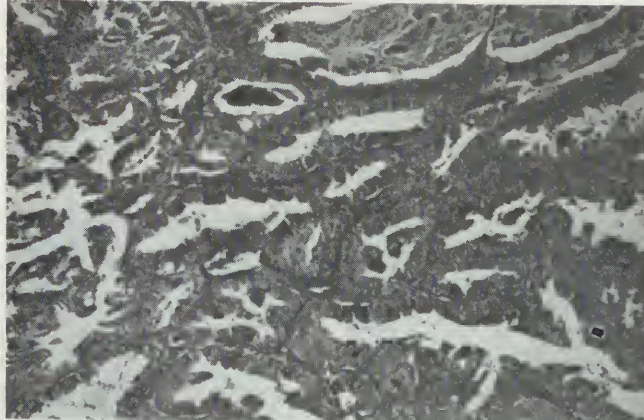
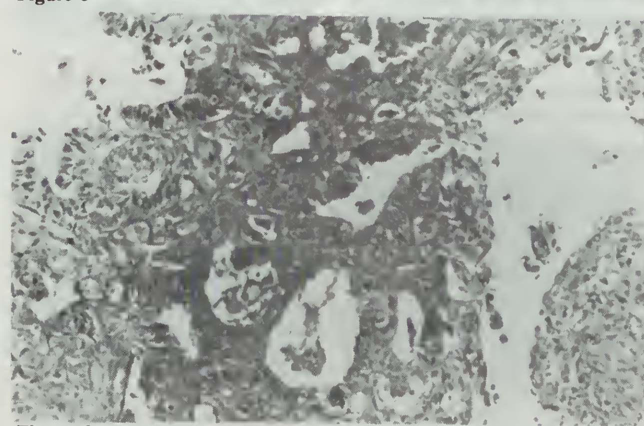


Figure 2A and 2B: Transvaginal sonogram.
Transverse and longitudinal views show the thickened endometrial cavity lining, and fluid content in cavity.


Figure 3


Figure 4


Figure 5


Figure 6

On 9/13/91 after closure of cervix an extrafascial total abdominal hysterectomy, with bilateral *SALPINGO OPHORECTOMY* and (peritoneal washings was performed. Intraoperative staging stage 1 A.

Frozen section showed well diferentiated gr II adenoca of endometrium, tumor limited to endometrial surface.

Target lymph nodes were not palpable abdominal exploration showed normal organs specially liver. Final pathological report was:

Well differentiated gr II, adenocarcinoma of endometrium, hyperplasia of endometrium, atrophic myometirum chronic cervicitis, atrophic ovaries and fallopian Tubes. Smear of peritoneal washings showing mesothelial cells. No atypical cells. The tumor is limited to endometrial surface without myometrial infiltration. (Figure 5-6)

Normal post operative course except for vaginal cuff cellulities that responded to antibiotics.

Tamoxifen was discountinued afted surgery by her hematologic-oncologist.

Resumen: Se reporta un caso de una mujer de 70 años de edad quien después de estar cinco (5) años en Tamoxifen, luego de mastectomía izquierda con lynfadenectomía y radioterapia desarrolla un carcinoma de endometrio asintomático. Repaso de la literatura revela esta asociación, pero prueba definitiva que Tamoxifen causa cáncer del endometrio no ha sido aceptada. El mejor estudio de este respecto es del "Radiohemmet Oncoloy Centre" de Estocolmo, Suecia. Pacientes con carcinoma del seno que lleven más de dos años en Tamoxifen deben ser estudiados con sonograma pélvico endovaginal para medir espesor del endometrio. Espesor sobre 9mm y posiblemente 5mm deben ser investigados con histeroscopia y legrado uterino faccional.

References

1. **Taylor HCJ.** The coincidence of primary breast and uterine cancer. Amer J Cancer 1931; 15, 277
2. **Cook C BA.** Acomparison of single and multiple primary cancer. Cancer 1966; 19,959
3. **Ziel HK, Finckle WD.** Increased risk of endometrial cancer among users of conjugated estrogens. N Engl J Med 1975; 293, 1,167-1,170
4. **Ziel HK.** Estrogen role in endometrial cancer— obste-gynecol 1982; 60-509-515
5. **Hoover R, Emrson R, Fraumeni JF Jr., Myers MH.** Cancer of the uterine corpus after hormonal treatment for breast cancer Lancet 1. 1976; 885-888
6. **Cole MP, Jones CTA, Todd IDH.** A new antiestrogenic agent in late breast cancer an early clinical approach of IC 146479 Brit Cancer 1971; 25-270-275
7. **Ribero G, Swindle R.** The Cristie Hospital adjuvant tamoxifen trial status 10 years Brit J. Cancer 1984; 57-601-603
8. **Clark JH, Anderson J, Nard Peck EJ Jr.** Estrogen receptor antiestrogenic complex atypical binding by uterine nucleus and effects on uterine growth. Steroid 22-107-710
9. S.B. Gusberg Tamoxifen for Breast Cancer Associated endometrial Cancer (Editorial) Cancer 1990 April 1, 65 (7) 1,468-4
10. **Boccardo F, Bru 331 P, Rubagotti A, Nicolo 6, Rosso R.** Estrogen like action of tamoxifen on vaginal epithelium Oncology 1981; 38-281-285

11. **Boccardo F, Guerniers P, Rubagotti A, Caertelli CL, Bentiveglio G, Confe N, Campaneilla G, Caggero G, Comell G, Zana S, Nicolo G.** Endocrine effects of Tamoxifen in post menopausal breast cancer patients Tumor 1984; 70-61-68
12. **Killache MA, Hakes TB, Pierces VK.** Endometrials adeno carcinoma in breast Cancer patients receiving anti estrogens Cancer Treat Rep 1985; 69:237-238
13. **Fornarder Tommy, et al.** Adjuvant Tamoxifen in early breast cancer. Ocurrence of new Primary cancers. The Lancet - Saturday 21, January 1989 P. 117-119
14. **Atlante Giuseppe, Maurizio Dozzi Cristinas, Vincenzoni, Giuseppe Vocaturo.** For case Reports Presenting New Acquisitions on the Association between breast adn Endometrial Carcinoma Gynecologic Oncology 1990; 37:378-380
15. **Mathew Ana, Chanon Ada B, Kaba Kow, Bernard, Drocken Mitchel, Hirschman Richard J.** Endometrial Carcinoma in five patients with breast cancers on Tamoxifen Therapy New York State Journal of Medicine April 1990 p. 207-208
16. **Malterano John H.** Tamoxifen Endometrial Carcinoma in Postmenopausal breast cancer patients Gynecologic Oncology 1990; 39:82-84
17. **Narsi MN.** Correlation of ultrasound findings and Endometrial Histopathology in Post Menopausal women Brith J Obster Gynecoil 1989; 97:1,333,338
18. **Fleisher Arthur, Keple Donam.** Entrance-Transvaginal sonography 2nd edition) I Timer-Tritsch and Rotten 1991; Chapter 5 Page 109-130



Estimado colega:

Tenemos el honor de comunicarle que la Sociedad Internacional de Screening Neonatal ha elegido a La Habana como sede de la Primera Reunión Regional sobre Programas de Diagnóstico Perinatal. Es por ello que bajo el título de PERINATAL' 92 hemos decidido convocar conjuntamente con esta reunión regional, el Primer Encuentro Internacional sobre la Utilidad del Inmunoensayo en el Screening Poblacional, la VII Reunión de Expertos de la Organización Mundial de la Salud sobre Hemoglobinopatias y el Simposio Cuba-Italia sobre Genética Humana.

Estos eventos serán auspicidados, además, por el Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba, y tienen como objetivo actualizar e intercambiar experiencias sobre organización, procedimientos tecnológicos, metodología del diagnóstico, tratamiento, resultados y perspectivas de los diferentes programas de diagnóstico perinatal, ampliándose a otros estudios de pesquisaje poblacional.

PRERINATAL' 92 se celebrará en el Palacio de las Convenciones del 24 al 28 de noviembre de 1992, año en que se conmemora el Quinto Centenario del Encuentro entre Dos Culturas.

Esperamos verle en La Habana en noviembre de 1992, donde le brindaremos nuestra más cordial hospitalidad.

Comité Organizador



Artículos de Repaso/ Review Articles

Ejercicio, Actividad Física y Diabetes*

María Y. Canabal Torres, Ph.D.**

Resumen: Un régimen de ejercicio en personas con diabetes tipo I o II es recomendado en la literatura reciente y es responsabilidad de profesionales en salud y educación. El ejercicio debe ser parte integral de la vida de las personas con diabetes de todas las edades por su impacto positivo en el metabolismo de carbohidratos y grasas y en la producción hormonal relacionada; por su consecuencia de mejor eficiencia cardiorespiratoria, flexibilidad y tonicidad muscular; por su impacto en la imagen propia, autoestima, control de estrés y sensación de control de la propia salud; y por su facilitación en aceptación social. Es importante reconocer los riesgos (hiper o hipoglicemia, cetoacidosis, complicaciones de riesgo cardiaco o neuropatías), las contraindicaciones (pesas si hay retinopatía proliferativa, hipertensión, diabetes descontrolada) y los principios fisiológicos del ejercicio (monitoría y progresión gradual de intensidad, frecuencia y duración, hidratación y calentamiento/enfriamiento, disfrute para adhesión al estilo de vida). Las personas con diabetes tienen derecho al ejercicio, la educación física, la recreación activa y los deportes.

El término actividad física se utiliza a menudo como sinónimo de ejercicio y se asocia a la rutina de movimientos vigorosos que produce efectos positivos en la salud y apariencia física. Sin embargo, para profesionales de la educación física el término abarca las etapas de desarrollo motor, la aptitud o eficiencia física, los juegos y deportes individuales o grupales de un currículo escolar para facilitar unas metas sicomotoras, afectivas y cognitivas.[1] El término ejercicio también es percibido por especialistas en medicina deportiva y otras disciplinas como actividades rutinarias con múltiples beneficios biosicosociales, parte de un estilo de vida saludable.

Esta triada de objectivos o areas de impacto de ejercicio/actividad física es una perspectiva integral y por lo tanto, una responsabilidad compartida (por familiares, educadores, profesionales de la salud y agencias de servicio) y un derecho inalienable de toda persona sin importar diferencias individuales o excepcionalidades. Este derecho implica distinguir entre la educación física y la recreación activa (como parte de la vida de personas con diabetes de todas las edades) y el ejercicio rutinario e individualizado como modalidad terapéutica en el manejo de la diabetes.

Varios profesionales comparten la responsabilidad de asegurar que todos los niños y niñas con diabetes disfruten de una educación física y una recreación activa integrados con niños y niñas típicos. La escasez de información sobre diabetes en la preparación profesional de educadores físicos puede cambiar a corto (con orientación directa a educadores con alumnos o alumnas con diabetes) y largo plazo (infusión en currículos universitarios y exposición en medios de mejoramiento profesional). Ambos cambios son necesarios para que escolares con diabetes se integren a la educación física regular y con suerte, modelen y adquieran destrezas hacia un estilo de vida que incluya el ejercicio vigoroso rutinario.

La incorporación del ejercicio al estilo de vida de personas con diabetes requiere reconocer tres hechos: el impacto fisiológico diferencial del ejercicio en personas con diabetes tipo I y tipo II, los beneficios biosicosociales y las señales de alerta o contraindicaciones del ejercicio en personas con diabetes.[2] Los programas y rutinas diarias de ejercicio vigoroso para personas con diabetes deben cumplir con los principios esenciales de fisiología del ejercicio de frecuencia, intensidad, duración, sobrecarga, progresión.[2, 3] La aplicación individualizada de estos principios, conjuntamente con la concientización de los síntomas de alerta a reacciones hiper e hipoglicémicas dentro de unas guías recomendadas, aumentan la libertad de personas con diabetes a ejercitarse y vivir plenamente.

Impacto Fisiológico del Ejercicio en Personas con Diabetes

La principal fuente de energía durante el ejercicio aeróbico (de baja o moderada intensidad y prolongada duración que usa fibras musculares de alta capacidad oxidativa) es el glicógeno en los músculos. Este glicógeno, almacenado tanto en músculos como en el hígado, es parte del complicado metabolismo de carbohidratos-glucosa-glocógeno.[4] Dependiendo de la intensidad y duración del ejercicio, se metabolizan glicógeno muscular, glucosa y ácidos grasos libres producidos por el hígado y tejido adiposos (respectivamente), y finalmente por la oxidación de grasa (Tabla 1).

Mientras tanto, el nivel de glucosa en la sangre se mantiene: En tanto los músculos utilizan glucosa metabolizada del glicógeno muscular, el hígado compensa

---

**Conferencia presentada el 8 de diciembre de 1991 en el Hospital San Jorge como parte del primer curso Diabetes Mellitus: Educando a educadores y auspiciada por una propuesta de la Diabetes Research & Education Foundation y varias compañías farmacéuticas.*

***Catedrática Asociada y coordinadora del Laboratorio de Educación Física adaptada de la Universidad de Puerto Rico en Bayamón*

Tabla 1

Fuente de Combustible a distintos intérvalos de ejercicio

Etapa de ejercicio	Fuente de energía
Primeros 5-10 minutos	Glucosa derivada de glicógeno y triglicéridos en músculo.
Próximos 10-40 minutos	Glucosa en sangre (75% glicogenólisis en hígado, 25% gluconeogénesis).
40-120 minutos	Proporción en producción glucosa cambia hasta 50% gluconeogénesis, aumenta oxidación de ácidos grasos libres y triglicéridos en tejidos adiposo y muscular.
Más de 120 minutos	Grasa es fuente principal, coincide con fatiga muscular.

produciendo glucosa hepática.[3, 4] Durante el ejercicio se limita la producción de insulina, encargada de "abrir" los receptores celulares a la glucosa para regular la cantidad de glucosa a utilizarse durante el ejercicio y de almacenar glucosa como glicógeno en músculos e hígado y como grasa en tejidos adiposos al final del ejercicio.[2, 4] Al limitarse la producción de insulina, el hígado aumenta su producción de glucosa. Otros mecanismos hormonales (incluyendo el aumento en producción y uso de hormonas como glucagón y la de crecimiento) también aumentan la producción de glucosa.[2]

El cuadro es más complicado cuando se considera el ejercicio para mujeres embarazadas y con diabetes. Su embarazo aumenta los niveles de glucosa, ácidos grasos y triglicéridos, su resistencia insulínica y el almacenaje de grasa. El ejercicio aumenta riesgos en la madre (hipertermia, complicaciones cardiovasculares, parto prematuro, hipoglicemia) y en su feto (angustia respiratoria, retardo en crecimiento, malformación y prematurez). Por otro lado, los beneficios típicos del ejercicio son significativos, al punto que el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogas y las recomendaciones de la Segunda Conferencia Internacional de Diabetes Mellitus Gestacional apoyan incluir un régimen de ejercicio cuidadosamente planificado.[5]

En el caso de ejercicio anaérobico como entrenamiento con pesas y carreras de velocidad (de gran intensidad y breve duración, uso de glicógeno muscular) es algo diferente. El gran esfuerzo cardiovascular (aumento de presión sanguínea) y el riesgo oftalmológico en diabéticos y diabéticas con retinopatía amerita mayor recelo en recomendarlo como parte de un programa de ejercicio a personas con diabetes.[3] Sin embargo, sus beneficios fisiológicos (tonacidad muscular, fortaleza, coordinación y agilidad) posibilitan considerar su inclusión en un régimen de ejercicio para personas con diabetes, con las debidas precauciones de cuidado oftalmológico y de prescripción de entrenamiento individualizado.[6]

Efectos en Diabetes tipo I

En niños/niñas y jóvenes con diabetes tipo I, el efecto fisiológico del ejercicio varía. Si la diabetes está controlada (medicamentos y dieta lo dominan), producen cantidades normales de glicógeno muscular y lo utilizan (al igual que la glucosa en la sangre y los ácidos grasos) durante el ejercicio y pueden reducir la necesidad —o mejorar el uso— de insulina.[2, 3, 4] Estos es así aunque no produzcan insulina, lo que resulta en cetoacidosis e hiperglicemia. Una intensidad adecuada de ejercicio (65% del esfuerzo máximo) y una cuidadosa coordinación de dieta y medicamentos antes del mismo, reducen o eliminan estas complicaciones.[3, 4] Niños/niñas y jóvenes con diabetes 1 crecen a la par de sus compañeros y compañeras y no evidencian obesidad o sobrepeso al detectarse su diabetes.[4]

Dos factores deben considerarse también: (a) las complicaciones o neuropatías asociadas, tales como retinopatía, ceguera y respuestas autonómicas cardiacas diferentes; y (b) la hipoglicemia postejercicio retardada. El primer factor requiere mayor cuidado e individualización del programa de ejercicio y el segundo mayor monitoría de la insulina.[3, 7]

Si el control es inadecuado, las personas con diabetes 1 producen menos glicógeno en músculos y utilizan más los sustratos en la circulación como fuente de energía (Shane, 1989). Más aún, son susceptibles a perturbaciones metabólicas que producen un aumento de glucosa en la sangre, de ácidos grasos libres (con ejercicio o no) y de ketonas. Tanto esta hiperglicemia progresiva como la cetoacidosis tiene efectos mortales (Horvat, 1989).

Diabetes tipo II

Personas que adquieren diabetes tipo II (luego de los 20 años) tienden a llegar a la misma con una grave condición que agrava la diabetes: la obesidad. Es por eso que el énfasis de su tratamiento es el control de dietético que incluya reducción calórica y ejercicio.[3] El efecto fisiológico del ejercicio es negligible sin una dieta que produzca pérdida de peso. El ejercicio rutinario y planificado combinado a una pérdida de peso tiene una mejoría acumulativa en la tolerancia a la glucosa y en los niveles de glucosa en la sangre, además de una reducción a la sensibilidad insulínica.[3, 8] Por otro lado, el ejercicio intenso y mal planificado, conjuntamente con una dieta descontrolada, puede producir efectos negativos. Igualmente, es necesario conocer y controlar factores de riesgo adicionales, tales como aterosclerosis, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensión e hipercoagulabilidad.[2]

Los efectos fisiológicos del ejercicio en personas con diabetes tipo II incluye un aumento en sensibilidad insulínica (hasta 2-3 días) que puede reducir el aumento en nivel de glucosa luego de ingesta de carbohidratos, un aumento de utilización de glucosa (hasta 12-16 horas luego del ejercicio) y una reducción de la velocidad de oxidación de glucosa estimulada por insulina.[3] Puede haber también una mejor tolerancia a la glucosa y mejor control glicémico, posiblemente a una mejor responsabilidad de los tejidos a la insulina.[3, 4]

Beneficios del ejercicio vigoroso rutinario

Los múltiples beneficios que todos recibimos al ejercitarnos (mejor función cardiovascular, control de peso, vigor y apariencia física agradable) tienen mayor impacto en las personas con diabetes de ambos tipos. El ejercicio

rutinario produce en todas las personas una mejor condición física (capacidad aeróbica, flexibilidad, resistencia/fortaleza muscular), una reducción en porcentaje de grasa corpórea con el consiguiente aumento en tejido magro, y facilita el control de peso con su efecto de supresión del apetito y consumo calórico.[4, 9, 10]

Existe la posibilidad de una reducción en la necesidad de insulina de algunas personas con diabetes controlada que se ejercitan rutinariamente.[3, 9] Aunque es difícil controlar todas las variables relacionadas para establecer este beneficio, la evidencia indica que aquellos y aquellas personas que manejan su diabetes con insulina subcutánea contínua son los que muestran mejoría en el control glicémico.[2]

El ejercicio tiene unos efectos positivos en el metabolismo de glucosa de personas con diabetes tanto tipo I como II. Hay un aumento en el consumo de glucosa (tanto la mediada por insulina como la producida sin ella) hasta 24-48 horas después del ejercicio; una mejoría en la sensitividad insulínica (particularmente en el tipo II); una reducción de insulina en el plasma y un posible mejor control glicémico.[2, 3]

Los beneficios afectivos y sociales no son usualmente investigados en personas con diabetes. Sin embargo, parece lógico asumir que también adquieran la sensación de bienestar integral, de control y positivismo sobre la salud y funcionamiento futuro, y de una apariencia física agradable que presentan los y las habituadas a un estilo de vida activo.[1, 4] el ejercicio tiene un potencial efecto sicológico como mecanismo para lidiar con el estrés y para aumentar la imagen y confianza propia.[10] El potencial de integración y aceptación social de la vida activa y por lo tanto la participación en educación física, juegos y deportes tampoco ha sido investigado, particularmente en niños y niñas con diabetes.[9] Existen casos de excepcionales atletas élites y numerosos estudiantes atletas con diabetes que evidencian la falsedad del mito de su incapacidad deportiva.[1, 4, 9]

Señales de alerta o contraindicaciones y recomendaciones

Por la naturaleza de su trabajo, educadores físicos y entrenadores a menudo son los idóneos para observar síntomas de diabetes en sus estudiantes: fatiga o hambre o sed excesiva, infecciones de piel lentas en curar y dificultad en agudeza visual.[9, 10] Por lo tanto, son candidatos y candidatas para recibir educación contínua sobre diabetes. Es cosa del pasado prohibir la participación de niños, niñas y jóvenes con diabetes en la educación física escolar.[1, 3, 4, 9] Sólo una intensa y contínua concientización en personal de servicio y público en general permitirá un cambio en actitudes.

El ejercicio rutinario que produzca beneficios sin riesgo a personas con diabetes debe planificarse cuidadosamente. Entre las recomendaciones generales para prescribirlo están una revisión médica para determinar posibles complicaciones que contraindicarían el ejercicio: retinopatía proliferativa; presión sanguínea excesiva con o sin ejercicio; microangiopatías; infecciones y enfermedades macrovasculares, obesidad tratada con dietas líquidas; y diabetes descontrolada.[3, 9, 10]

Una vez determinado el estado médico, se determinan las actividades físicas conocidas o disfrutadas por las personas con diabetes y se determina la intensidad y duración de las actividades selecionadas.[10] En general, el ejercicio debe ser aeróbico, la intensidad se aumenta gradual y progresivamente (2-3 minutos con 1 de descanso y reducir los descansos hasta eliminarlos) sin exceder 65% del consumo de oxígeno máximo o del pulso máximo, 3-4 veces a la semana (o 4-5 si mayor de 45 años) por 30 minutos o más con un período de calentamiento y enfriamiento.[3, 10] Caminar, nadar o movimientos aeróbicos en el agua y bicicletear son excelentes alternativas. Existen varias consideraciones, tanto generales como específicas al tipo de diabetes, a internalizar y comprender al implantar un programa de ejercicios (Tablas 2 y 3). Finalmente, la adhesión a un programa de ejercicios hasta incorporarlo al estilo de vida depende del disfrute durante actividades físicas y el convencimiento cognitivo de sus beneficios.[10, 11]

Tabla 2

Consideraciones generales al ejercitarse personas con diabetes:

- Examen físico previo a la prescripción e implantación de un programa de ejercicio
- Educación sobre diabetes previo al inicio de un programa de ejercicio
- Monitoría antes y después del ejercicio
- Evitar ejercitarse luego de un ayuno prolongado
- Ejercitarse preferiblemente 45-60 minutos luego de comer
- Evitar ejercitarse en picos de insulina.
- Cargar siempre con alguna fuente de carbohidrato concentrado
- Evitar inyectar insulina en los grupos musculares a usar en ejercicio
- Prepararse para una reacción hipoglicémica 4-10 horas luego del ejercicio
- Mantener un record de dieta, dosis de insulina y FID (frecuencia, intensidad y duración) de ejercicio
- Utilizar zapatillas adecuadas, ropa cómoda durante ejercicio
- Hidratarse plenamente antes y durante ejercicio
- Educar a acompañantes, compañeros de equipo, educadores físicos y entrenadoras sobre diabetes, reacciones hiper e hipoglicémicas y qué hacer en emergencias

Tabla 3

Consideraciones específicas al tipo de diabetes:

Tipo I	Tipo II
*Establecer un régimen de dieta e insulina previo, con glucosa sanguínea controlada durante períodos post-absorción y post-prandial.	*Establecer un régimen de reducción de peso si existe obesidad.
*Es ideal comenzar ejercicios cuando comienzan a aumentar peso luego de controlar la diabetes.	*Evitar ejercicio de alto impacto en casos de más de 40% de peso en grasa corpórea.
*Reducir insulina 20-35% antes del ejercicio.	*No aumentar la ingesta calórica.
*Esperar posible reducción en necesidad diaria de insulina una vez acostumbrada al ejercicio	*Evitar posibilidad de hipoglicemia reduciendo la dosis de sulfonilureas (medicamento).
*Considerar el uso de terapia de bomba si el ejercicio e ingesta son irregulares.	

A menudo la vagancia es una explicación fácil y despectiva para explicar las bajas a un régimen rutinario de ejercicio. Sin embargo, hay varias barreras a la adhesión a un programa de ejercicios (experiencias negativas, desconocimiento, baja autoestima y escasos recursos económicos) que pueden reducirse con 12 pasos sugeridos en la Tabla 4.[11] En esta sociedad altamente tecnológica y sedentaria, el ejercicio es un derecho y un pasaporte al disfrute del ocio, de una salud integral y de una longevidad productiva de todas las personas con o sin diabetes.

Tabla 4

Sugerencias para romper barreras a adhesión a un programa de ejercicio:

1. Identificar y enumerar en orden de importancia las barreras o excusas utilizadas para no hacer ejercicio rutinario.
2. Atacar las barreras menos importantes (o más fáciles de eliminar) primero, leyendo sobre ejercicio o consultando especialistaspara información real y establecer metas.
3. Establecer metas realistas en cuanto a la intensidad, duración y frecuencia inicial de ejercicio y gradualmente aumentarlas.
4. No temer cambiar metas si eran poco realistas, evitando frustraciones.
5. Incorporar el ejercicio a la rutina semanal.
6. Seleccionar 2-3 ejercicios o actividades que disfrute (solo/sola, con alguien o en grupo) y alternarlas para evitar aburrimiento.
7. Desarrollar opciones caseras (videoejercicios de bajo impacto, rutina con música) en caso de lluvia o calor extremo.
8. No sobreejercitarse si falló en hacer la sesión anterior, puede lastimarse.
9. Descansar si está enfermo/enferma o tiene una lastimadura por ejercicio.
10. Disfrutar del ejercicio, del lugar donde lo efectúa y/o de la oportunidad de socializar.

Summary: Vigorous regular exercise is a recommended inclusion in the management of diabetes of persons with diabetes of both types, regardless of age. Benefits can be identified in the physiological (improved cardiovascular fitness, flexibility and muscle toning; in the metabolic and hormonal processes for energy production), as well as psychosocial realms (self-esteem, stress management, socialization opportunities). Considerations of the risks (hyper or hypoglicemia, ketoacidosis, neuropathies or complications os cardiac risks), and contraindications (unplanned weight training in cases with proliferative retinopathy, hypertensión, uncontrolled diabetes) must be part of the exercise prescription and implemmentation. Exercise programs must be fun, varied and comply with exercise physiology principles such as gradual progression in intensity or target heart rate, recommended frequency and duration, regular hydration, and warm-ups and cooling routines. Regular vigorous physical education, sports, regular exercise and active recreational activities can be part of a healthy lifestyle of persons with diabetes.

Referencias

1. **Sherrill C.** Adapted physical education and recreation: A multidisciplinary approach (3ra. Ed). Dubuque, IO: Wm C Brown, 1986.
2. Exercise therapy in Diabetes Education: A Core Curriculum for Health Professionals. D.W. Guthrie (ed.), D. Hinnen, E. DeShetler coeds. 1988; 33:61, Am Assoc Diabetes Educators.
3. **Shane LL.** Exercise in diabetes: Significant benefit with some caution. Practical Diabetology, 1989, Noviembre-Diciembre, 16-23.
4. **Horvat M.** Physical education and sports for exceptional students. Dubuque, IO: Wm C Brown, 1990
5. **Artal R. Masaki DI.** Exercise in gestational diabetes. Practical Diabetology 1989, Marzo-Abril, 7-14
6. **Weil RM.** Weight training and diabetes mellitus. Practical Diabetology, 1990, Mayo-junio, 20-23
7. **Bernbaum M, Albert S, Cohen J.** Exercise training in inviduals with diabetic retinopathy and blindness. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 1989; 70, 605-611
8. **Koivisto VA.** Effect of long duration aerobic exercise in type I diabetics. Ponencia presentada en el VIII Simposio Internacional de Actividad Física Adaptada (17-21 de noviembre), Miami Beach, FLA, 1991.
9. **Auxter D, Pyfer J.** Principles and methods of adapted physical education and recreation (6ta. Ed.). St. Louis, MO: Times Mirror, 1989.
10. **Franz MJ.** Exercise and the management of diabetes mellitus. Journal of the American Dietetic Association. 1987; 87(7), 872-880.
11. **Rickabaugh TE.** Plan of attack is needed to scale exercise walls. Diabetes in the news, 1991, Agosto, 50-51.

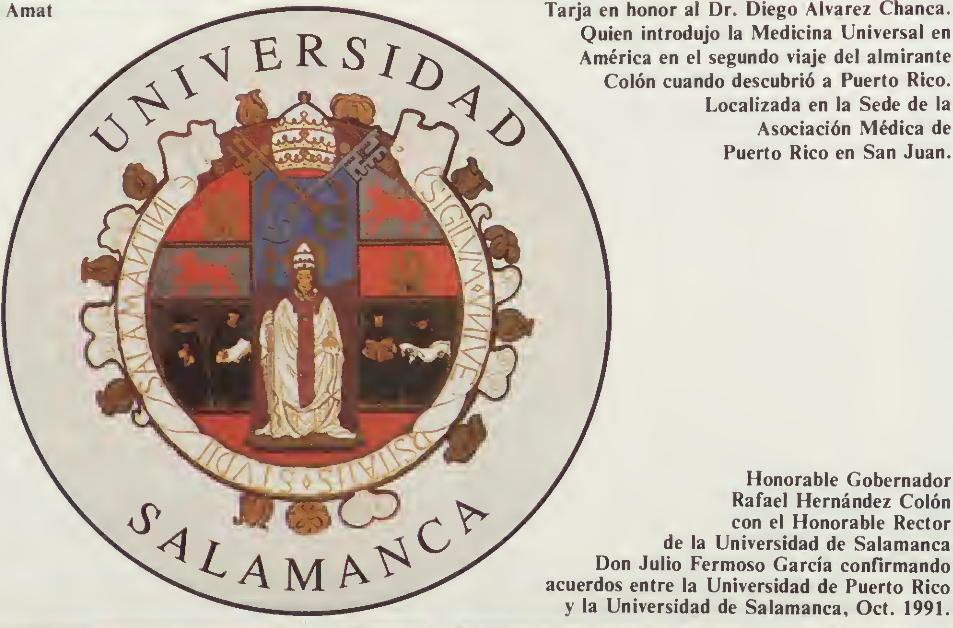
Salamanca y Puerto Rico



Pasado Honorable Rector Don Pedro Amat recibiendo a la Sra. Candida Acosta, Rector Interina de la Universidad del Sagrado Corazón de San Juan, Puerto Rico con motivo de acuerdos entre ambas Universidades 2 de octubre de 1986



Tarja en honor al Dr. Diego Alvarez Chanca. Quien introdujo la Medicina Universal en América en el segundo viaje del almirante Colón cuando descubrió a Puerto Rico. Localizada en la Sede de la Asociación Médica de Puerto Rico en San Juan.



Tarja donada por la Universidad del Sagrado Corazón a la Universidad de Salamanca.



Honorable Gobernador Rafael Hernández Colón con el Honorable Rector de la Universidad de Salamanca Don Julio Fermoso García confirmando acuerdos entre la Universidad de Puerto Rico y la Universidad de Salamanca, Oct. 1991.



Esta edición del Boletín se les facilita gracias a la colaboración de ustedes.

Padrinos y Madrinas

Platino

José G. Rigau Perez, M.D.
Universidad Central del Caribe

Diamante

Rafael Fernández, M.D.
Emilio Gómez Madrazo, M.D.

Oro

Angel L. Liano, M.D.
José M. Torres Gómez, M.D.
Samuel García Culpeper, M.D.
Víctor Rodríguez Bermúdez, M.D.
Tomás Jimenez, M.D.
Homero Tarrats Torres, M.D.
Rosa E. Fiol, M.D.
Manuel Soares Rivera, M.D.
Valeriano Alicea, M.D.
Lcdo. Demetrio Fernández
Angel F. Laureano, M.D.
Emma Velez Morales, M.D.
Raúl A. Marcial Rojas, M.D.
Miguel Colón Morales, M.D.
Charles J. Lee, M.D.
Julián Vázquez Plard, M.D.
Adalberto Mendoza, M.D.

Plata

María de los A. Santiago Perez, M.D.
José Ramírez Rivera, M.D.
Jorge Bonilla Colón, M.D.
Nestor V. Cardona Aviles, M.D.
J. A. Alvarez de Choudens, M.D.
Edwin Rovira Irizarry, M.D.
Braulio Quintero, M.D.
Antonio Capella, M.D.
Baron Hopelman Viña, M.D.
Jesús Infanzón Ochoteco, M.D.

Bronce

Verónica Rodríguez, M.D.
Margarita Correa Perez, M.D.
Raúl T. Justiniano, M.D.
José Vargas Cortez, M.D.
Edwin Ramos Márquez, M.D.
Eugenio M. de Hostos, M.D.
Mariano E. González, M.D.
Rafael Longo, M.D.
Jose Lladó Díaz, M.D.

Papel

Edgar Cardona Traverso, M.D.
Rafael I. Rivera Cerón, M.D.
Henry Dorrington, M.D.
Julio V. Rivera, M.D.

Platino	$500.00	Plata	$ 50.00
Diamante	$250.00	Bronce	$ 25.00
Oro	$100.00	Papel	$ 10.00



FUNDADO 1903





The recommended starting dose for Calan SR is 180 mg once daily. Dose titration will be required in some patients to achieve blood pressure control.

A lower initial starting dosage of 120 mg/day may be warranted in some patients (eg, the elderly, patients of small stature).

Constipation, which is easily managed in most patients, is the most commonly reported side effect of Calan SR.

BRIEF SUMMARY

Contraindications: Severe LV dysfunction (see *Warnings*), hypotension (systolic pressure < 90 mm Hg) or cardiogenic shock, sick sinus syndrome (if no pacemaker is present), 2nd- or 3rd-degree AV block (if no pacemaker is present), atrial flutter/fibrillation with an accessory bypass tract (eg, WPW or LGL syndromes), hypersensitivity to verapamil.

Warnings: Verapamil should be avoided in patients with severe LV dysfunction (eg, ejection fraction < 30%) or moderate to severe symptoms of cardiac failure and in patients with any degree of ventricular dysfunction if they are receiving a beta-blocker. Control milder heart failure with optimum digitalization and/or diuretics before Calan SR is used. Verapamil may occasionally produce hypotension. Elevations of liver enzymes have been reported. Several cases have been demonstrated to be produced by verapamil. Periodic monitoring of liver function in patients on verapamil is prudent. Some patients with paroxysmal and/or chronic atrial flutter/fibrillation and an accessory AV pathway (eg, WPW or LGL syndromes) have developed an increased antegrade conduction across the accessory pathway bypassing the AV node, producing a very rapid ventricular response or ventricular fibrillation after receiving I.V. verapamil (or digitalis). Because of this risk, oral verapamil is contraindicated in such patients. AV block may occur (2nd- and 3rd-degree, 0.8%). Development of marked 1st-degree block or progression to 2nd- or 3rd-degree block requires reduction in dosage or, rarely, discontinuation and institution of appropriate therapy. Sinus bradycardia, 2nd-degree AV block, sinus arrest, pulmonary edema and/or severe hypotension were seen in some critically ill patients with hypertrophic cardiomyopathy who were treated with verapamil.

Precautions: Verapamil should be given cautiously to patients with impaired hepatic function (in severe dysfunction use about 30% of the normal dose) or impaired renal function, and patients should be monitored for abnormal prolongation of the PR interval or other signs of overdosage. Verapamil may decrease neuromuscular transmission in patients with Duchenne's muscular dystrophy and may prolong recovery from the neuromuscular blocking agent vecuronium. It may be necessary to decrease verapamil dosage in patients with attenuated neuromuscular transmission. Combined therapy with beta-adrenergic blockers and verapamil may result in additive negative effects on heart rate, atrioventricular conduction and/or cardiac contractility; there have been reports of excessive bradycardia and AV block, including complete heart block. The risks of such combined therapy may outweigh the benefits. The combination should be used only with caution and close monitoring. Decreased metoprolol and propranolol clearance may occur when either drug is administered concomitantly with verapamil. A variable effect has been seen with combined use of atenolol. Chronic verapamil treatment can increase serum digoxin levels by 50% to 75% during the first week of therapy, which can result in digitalis toxicity. In patients with hepatic cirrhosis, verapamil may reduce total body clearance and extrarenal clearance of digitoxin. The digoxin dose should be reduced when verapamil is given, and the patient carefully monitored. Verapamil will usually have an additive effect in patients receiving blood-pressure-lowering agents. Disopyramide should not be given within 48 hours before or 24 hours after verapamil administration. Concomitant use of flecainide and verapamil may have additive effects on myocardial contractility, AV conduction, and repolarization. Combined verapamil and quinidine therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy should be avoided, since significant hypotension may result. Concomitant use of lithium and verapamil may result in a lowering of serum lithium levels or increased sensitivity to lithium. Patients receiving both drugs must be monitored carefully. Verapamil may increase carbamazepine concentrations during combined use. Rifampin may reduce verapamil bioavailability. Phenobarbital may increase verapamil clearance. Verapamil may increase serum levels of cyclosporin. Verapamil may inhibit the clearance and increase the plasma levels of theophylline. Concomitant use of inhalation anesthetics and calcium antagonists needs careful titration to avoid excessive cardiovascular depression. Verapamil may potentiate the activity of neuromuscular blocking agents (curare-like and depolarizing); dosage reduction may be required. There was no evidence of a carcinogenic potential of verapamil administered to rats for 2 years. A study in rats did not suggest a tumorigenic potential, and verapamil was not mutagenic in the Ames test. Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. This drug should be used during pregnancy, labor, and delivery only if clearly needed. Verapamil is excreted in breast milk; therefore, nursing should be discontinued during verapamil use.

Adverse Reactions: Constipation (7.3%), dizziness (3.3%), nausea (2.7%), hypotension (2.5%), headache (2.2%), edema (1.9%), CHF, pulmonary edema (1.8%), fatigue (1.7%), dyspnea (1.4%), bradycardia: HR < 50/min (1.4%), AV block: total 1°,2°,3° (1.2%), 2° and 3° (0.8%), rash (1.2%), flushing (0.6%), elevated liver enzymes, reversible non-obstructive paralytic ileus. The following reactions, reported in 1.0% or less of patients, occurred under conditions where a causal relationship is uncertain: angina pectoris, atrioventricular dissociation, chest pain, claudication, myocardial infarction, palpitations, purpura (vasculitis), syncope, diarrhea, dry mouth, gastrointestinal distress, gingival hyperplasia, ecchymosis or bruising, cerebrovascular accident, confusion, equilibrium disorders, insomnia, muscle cramps, paresthesia, psychotic symptoms, shakiness, somnolence, arthralgia and rash, exanthema, hair loss, hyperkeratosis, macules, sweating, urticaria, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, blurred vision, gynecomastia, galactorrhea/hyperprolactinemia, increased urination, spotty menstruation, impotence.

4/11/91 • P91CA6277V

Address medical inquiries to:
G.D. Searle & Co.
Medical & Scientific Information Department
4901 Searle Parkway
Skokie, IL 60077

SEARLE *G.D. Searle & Co.*
Box 5110, Chicago, IL 60680

A91CA6148T

When diet and exercise alone are not enough...

MILD

ONCE DAILY 180mg Calan® SR

Verapamil HCl 180 mg

SUSTAINED-RELEASE CAPLETS

A MILD START IN MILD HYPERTENSION

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

BOLETIN

Primer Hospital de América



Hospital Primado de San Nicolás de Bari
(1503-1508)

VOL. 84 • NUM. 3
MARZO 1992

"Querer es poder..."



"Estoy 11 meses del año entrenando..."

"Quijote" Morales, un deportista completo. Tiene una gran carrera por delante.

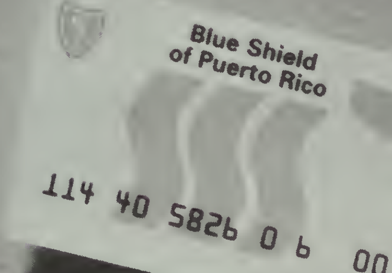
"Todo el peso me cayó encima de una rodilla..."

En un instante todo pareció derrumbarse. Pero Triple-S ya estaba allí para ayudarle.

"Mi carrera como deportista podía haber acabado..."

Gracias a su determinación, a su médico y a Triple-S, él ya se ha recuperado.

"Triple-S es un alivio..."



TRIPLE-S
Porque tu salud es lo más importante



SEGUROS DE SERVICIO DE SALUD DE PUERTO RICO INC.

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO



OFICINAS ADMINISTRATIVAS

Asociación Médica de Puerto Rico
Ave. Fernández Juncos Núm. 1305 - Apartado 9387
Santurce, Puerto Rico 00908 • (809) 721-6969

SUBSCRIPCIONES Y ANUNCIOS

Asociación Médica de Puerto Rico
Apartado 9387, Santurce, P.R. 00908 • (809) 721-6969

Publicación mensual $40 anuales. El Boletín se distribuye a todos los miembros de la Asociación Médica de Puerto Rico como parte de su cuota anual.
Todo anuncio que se publique en el Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico deberá cumplir con las normas establecidas por la Asociación Médica de Puerto Rico y la Asociación Médica Americana.
La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por los productos o servicios anunciados. La publicación de los mismos no necesariamente implica el endoso de la Asociación Médica de Puerto Rico.
Todo anuncio para ser publicado debe reunir las normas establecidas por la publicación. Todo material debe entregarse listo para la imprenta y con sesenta días con anterioridad a su publicación. La AMPR no se hará responsable por material y/o artículos que no cumplan con estos requisitos.

U.S.A. Advertising Representative
State Medical Journal Advt. Bureau
711 South Blvd. Oak Park, Illinois, 60302

Todo artículo recibido y/o publicado está sujeto a las normas y reglamentos de la Asociación Médica de Puerto Rico. Ningún artículo que haya sido previamente publicado será aceptado para esta publicación. La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por las opiniones expresadas o puntos de vista vertidos por los autores, a menos que esta opinión esté claramente expresada y/o definida dentro del contexto del artículo.

Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico is published monthly for $40.00 per year by Asociación Médica de Puerto Rico. 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. 9387, Santurce, P.R. 00908.
"POSTMASTER" Send address changes to Boletín Asociación Médica de Puerto Rico, 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. Box 9387, Santurce, P.R. 00908
Second Class postage paid at San Juan, Puerto Rico.

USPS-060000

Catalogado en Cumulative Index e Index Medicus.
Listed in Cumulative Index and Index Medicus.

Contenido



FUNDADO 1903



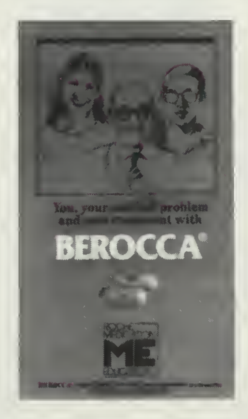
Turn the page to see one of the many ways your award-winning Roche representative can assist you and your patients.

COMMITTED TO TOTAL HEALTH CARE

Roche Laboratories presents the Resource Library for patient information







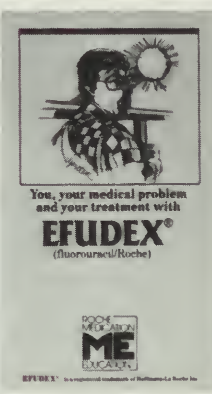
Your Roche representative offers you access – without expense or obligation – to a comprehensive library of patient information booklets designed to supplement rather than supplant your rapport with your patients.

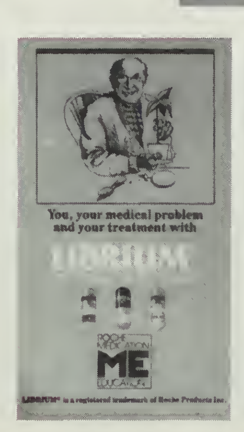
Each booklet helps you provide...

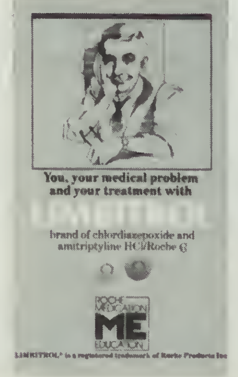


- Reinforcement of your instructions
- Enhancement of compliance
- Satisfaction with office visits

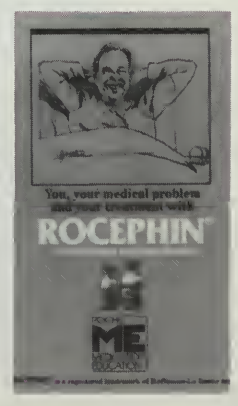
Your Roche representative will be happy to provide a complete catalog of available booklets and complimentary supplies of those that are applicable to your practice.

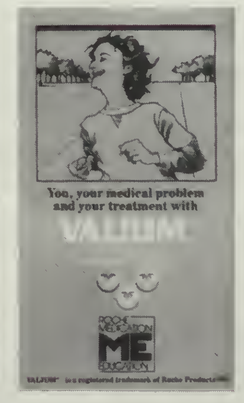












Columna del Editor
Editors Colum

Este volumen recoge diversos editoriales y artículos de interés general para la clase médica del país. Nuestra sección de editoriales incluye la problemática y soluciones para el Centro Médico de P.R. por el Dr. Vázquez Quintana, un interesante editorial sobre el causal de la lepra por el Dr. M. Colón Morales y una introducción a la hepatitis crónica C por los doctores Dr. C.E. Rubio y R. Medina que nos preparan para el artículo sobre anticuerpos positivos a la hepatitis C en donantes sanos puertorriqueños que nos presenta el Dr. J. Martínez y sus colaboradores.

El Dr. J. Román de Jesús, Presidente de la Asociación Médica de P.R., nos Presenta interesantes datos y perspectivas sobre las drogas en P.R.

El Dr. N. Ramos y sus colaboradores nos traen los datos referentes al desplazamiento de la epifisis fenoral en una población hispana de 1980 a 1989.

El Dr. M.A. Rivera y sus colaboradores nos presentan un estudio sobre nuestros atletas pedestres de mediana y larga distancia, que habrá de servir de base para estudios futuros en nuestra población.

El Dr. J. Bonilla Colón nos presenta una extraordinaria recopilación de datos e iconografía sobre la peste bubónica.

El Dr. Ramón Molinary, periodista, educador y diplomático puertorriqueño ampliamente reconocido en europa y latinoamérica, radicado en Madrid lugar en el que dirige la Casa de P.R. en España y el Seminario de Cultura Puertorriqueña del Ateneo de Madrid desde hace muchos años, colabora con nosotros informándonos sobre los primeros hospitales ecológicos en Inglaterra, tema que ha de resultar de interés para nuestros lectores y planificadores de la salud.

Adolfo Pérez-Comas, MD, PhD.

Nuestra Portada
Our Cover

Ruinas del Templo y Hospital Primado de San Nicolás de Bari (1503-1508) en Santo Domingo, República Dominicana. Fotografía cortesía del Dr. Antonio Selman Geara



Editoriales
Editorials

Centro Médico de Puerto Rico
Problemas y Soluciones

El Centro Médico de Puerto Rico fue creado como una corporación pública en el 1962. (Ley 106 de 26 de junio de 1962) Uno de los fundamentos para su creación se basaba en lo que se conoce como producción en escala, esto es, se abaratarían los costos de producción al producir y vender servicios médicos en gran escala a las instituciones hospitalarias que lo circundan. Esto no resultó según planificado y el Centro Médico ha resultado ser más costoso que cualquiera otra institución similar, pública o privada en Puerto Rico. Igualmente el Centro Médico de Puerto Rico no contó con capital alguno para iniciar sus labores.

Los problemas que ha confrontado y continua presentando son los siguientes:

1. diferentes objetivos entre las entidades participantes
2. conflicto de interés en la Junta de Directores
3. ineficiencia
4. altos costos de los servicios
5. falta de líneas de jerarquía y autoridad claras entre las instituciones de servicio y las de docencia.
6. crecimiento errático (ad hoc)

1. Diferentes objetivos entre las entidades participantes:

Alrededor de lo que se conoce como el Edificio Central del Centro Médico se remodeló el antiguo hospital de tuberculosos para convertirse en el Hospital Universitario y se construyó el Hospital de la Capital, el Hospital Industrial, el Hospital Oncológico y el Hospital Pediátrico. Luego se construyó el edificio del Recinto de Ciencias Médicas. Cada una de dichas instituciones tiene un objetivo principal diferente. Tanto el Hospital Universitario de Adultos como el de Niños tiene la docencia como su mayor objetivo aunque el servicio e investigación son sus otros dos objetivos principales. El Hospital Industrial trata a los obreros accidentados y no participa en la docencia. El Hospital de la Capital tiene como su obligación primaria ofrecer tratamiento médico a la población indigente de la ciudad capital y aunque participa en la docencia, ésta no es una de sus metas principales. El Hospital Oncológico atiende a un área poblacional de pacientes con tumores a través de un contrato con el Departamento de Salud, su participación docente se limita a los residentes de Cirugía y algunas especialidades quirúrgicas que rotan por dicha institución. El Recinto de Ciencias Médicas tiene como su función principal la docencia en todas las áreas de la salud.

La ley que creó el Centro Médico pretende que su Director Ejecutivo armonice el funcionamiento de las entidades participantes. Esto ha probado ser una tarea gigantesca e imposible de realizar.

Recientemente el Secretario de Salud canceló las operaciones quirúrgicas electivas, acción que de prolongarse podría poner en peligro la acreditación de los programas de residencias quirúrgicas. Esto es precisamente un ejemplo de objetivos diferentes en las entidades participantes del complejo del Centro Médico.

2. Conflicto de interés en la Junta de Directores:

Las instituciones usuarias las cuales son cautivas del Centro Médico gradualmente a través de los años fueron acumulado una gran deuda con las Corporación del Centro Médico de Puerto Rico y éste a su vez se ganó la indeseada fama de no pagar a tiempo a sus deudores, lo cual hacía más difícil las compras que debía realizar el Centro Médico. La deuda acumulada hasta el 30 de junio de 1978 por la Corporación del Centro Médico ascendió a 41.8 millones. Bajo la ley original de la Corporación del Centro Médico los directores máximos de las entidades hospitalarias participantes eran miembros del cuerpo directivo lo que supuestamente dificultaba el cobro de las deudas acumuladas.

Posteriormente, en el 1978, (Ley 66 de 22 junio de 1978) se enmienda la ley del Centro Médico y se le cambia el nombre a Administración de Servicios Médicos (ASEM), con la intención expresa de que pudiera cobrar a sus deudores y toda la responsabilidad por el funcionamiento y desarrollo del Centro Médico recayó sobre el Secretario de Salud. Las buenas intenciones legislativas no resolvieron el problema de la deuda y para el año 1982 las deudas por cobrar de ASEM ascendieron a 65 millones, la cantidad más alta en toda su historia. Obviamente ASEM no resultó ser mejor cobrador que la anterior Corporación del Centro Médico. Esto da lugar a que en agosto de 1985 se enmiende la ley que creó a ASEM y se introduce la creación de la Junta de Entidades Participantes, presidida por el Secretario de Salud. Esta es una situación única donde un Secretario del Gabinete del Gobernador tiene la responsabilidad conflictiva de presidir una Junta de Directores donde uno de sus hospitales, el Hospital Universitario, es el mayor comprador de servicios a ASEM. Esto no ocurre en otras corporaciones públicas y le crea al Secretario de Salud un conflicto de interés al ser deudor y cobrador por los servi-

cios que ofrece el Centro Médico al Departamento de Salud.

La recién creada Corporación del Centro Cardiovascular de Puerto Rico y el Caribe específicamente creada como un escape a la ineficiencia del Centro Médico también está presidida por el Secretario de Salud. Es obvio que existe el mismo conflicto de interés ya que el Secretario de Salud deberá pagar y cobrarse a sí mismo por los servicios médicos cardiovasculares que se brinden a la población médico-indigente en dicho Centro Cardiovascular.

3. Ineficiencia

El Centro Médico de Puerto Rico no tiene ningún incentivo para economizar. Su funcionamiento es análogo al pago retrospectivo de Medicare que estuvo vigente hasta el 1983 en los Estados Unidos y el 1987 en Puerto Rico y que fue suplantado por el método prospectivo de los Diagnostic Related Groups. (DRG) De hecho hasta la ineficiencia le es facturada a las instituciones consumidoras. La complejidad de los servicios hace que los servicios centralizados sean ineficientes. Continuamente se extravían tanto resultados de laboratorio como de radiografías y tienen que ser repetidos duplicando los costos. Igualmente los resultados llegan muy tarde al expediente del paciente. Los hospitales usuarios no exigen calidad ni rapidez en el servicio en parte porque no pagan a tiempo y están endeudados con el Centro Médico. El Hospital Universitario no exige calidad pues gran parte de su presupuesto pasa directamente por legislación aprobada en el 1985 (Ley 45 del 2 de julio de 1985) al Centro Médico de Puerto Rico para que éste pueda continuar brindando servicios. El remanente del presupuesto del Hospital Universitario es para pagar al personal paramédico. Esta transferencia directa del Hospital Universitario hacia el Centro médico remueve todo deseo y buena intención del Director Médico y del Administrador del Hospital Universitario para fiscalizar la calidad y prontitud de los servicios que compra al Centro Médico.

4. Lo costoso de los servicios:

El Centro Médico de Puerto Rico es más caro que otras instituciones comparables. En ocasiones se hace muy difícil comparar los gastos en las Salas de Operaciones, ya que se utiliza el costo unitario por tipo de operación y no por hora del procedimiento como se usa en instituciones privadas. En la empresa privada se trabajan 290 días al año, en el gobierno solo se labora por 218-220 días. ASEM paga sueldos más altos a sus empleados, esto explica la piratería de personal particularmente de enfermería. La complejidad de los casos que se atienden en el Centro Médico de Puerto Rico es mayor que la de otros hospitales. Aunque el aspecto académico aumenta en cierto grado los costos por los servicios ofrecidos estos no son pagados por ASEM, si no que son financiados directamente por el Departamento de Salud y recobrables a Medicare. De hecho el Centro Médico sería inoperante si no contara con el servicio que brindan los médicos residentes en adiestramiento en las distintas disciplinas de la medicina. La ineficiencia y falta de dirección gerencial efectiva en presencia de gran cantidad de personal gerencial es otro factor que encarece los costos médicos de ASEM. Estudios previos han demostrado que es más costoso operar un paciente en el Centro Médico que en un hospital privado. El per diem que pagan los planes médicos al hospital se consume al comprar los servicios centralizados que ofrece ASEM. Esto ha dado lugar a que las distintas unidades participantes hayan tratado de liberarse e independizarse del Centro Médico estableciendo salas de operaciones, unidades de radiología y laboratorios separados en sus respectivos hospitales.

5. Falta de líneas de jerarquía y autoridad claras entre las instituciones de servicio y las de docencia.

Nunca han existido líneas de jerarquía entre el Director Ejecutivo del Centro Médico y el Recinto de Ciencias Médicas, al igual que no existen con las otras instituciones usuarias. Los directores médicos de servicios centralizados los nombra por ley el Director del Centro Médico, aunque en la práctica lleva la recomendación y endoso del Director de Departamento en la Escuela de Medicina, Decano y Rector. Obviamente resulta muy diluida la autoridad y responsabilidad del nombramiento. En adición responde a una persona para los aspectos académicos y a otra para los relacionado con la administración. Aunque se pretenda mantener dos lealtades resulta un tanto esquizofrénica su función. Subsiguientemente en el 1980 se creó el Centro Cardiovascular con su Unidad de Intensivo en el Hospital Pediátrico. Esto es un servicio centralizado y su Director responde al Director del Centro Médico, aunque la facultad de dicha unidad son miembros de los departamentos clínicos de la Escuela de Medicina. El Centro Cardiovascular de Puerto Rico y el Caribe creado por la Ley 51 de 30 de junio de 1986, no establece líneas de jerarquía con el Recinto de Ciencias Médicas. Y para complicar aún más la situación el recientemente creado Centro de Trauma ha seguido la dudosa trayectoria del Centro Cardiovascular operado actualmente por el Centro Médico de Puerto Rico. La magnitud de la incomprensión es tal que se firma un contrato para el Director del Centro de Trauma sin la participación de su Jefe inmediato, el Director del Departamento de Cirugía. De igual forma se firma un contrato con la Asociación de Maestros para cirugía cardiovascular sin contar con la facultad que ha de brindar sus servicios, ni con el director de sección o departamento. Para continuar con la confusión se firma un contrato para la facultad que ha de tratar a los pacientes traumatizados y no se incluye al Director Ejecutivo del Hospital Universitario, quien es en primera y última instancia el responsable de los servicios que se prestan a los pacientes que se admiten a su hospital. Cada hospital del Centro Médico tiene reglas de personal diferentes, el Centro Cardiovascular de Puerto Rico y el Caribe creó el séptimo sistema de personal. Esa gran variedad explica la piratería de personal de enfermería entre las diferentes unidades del sistema.

6. Crecimiento errático (ad hoc)

Es evidente que el crecimiento del Centro Médico y de las instituciones participantes no ha sido objeto de una

planificación adecuada. Existen múltiples ejemplos de esta falta de planificación, lo que ha dado lugar a un gran malestar y recientemente a un paro de residentes e internos por no tener estacionamiento disponible en los predios del Centro Médico. La aglomeración de edificios y construcciones ha saturado de tal forma el área del Centro Médico que lo hace intransitable.

Sugerencias:

La solución de estos problemas conlleva una reestauración total del concepto y filosofía del Centro Médico. Los cambios deberán ser radicales y envolverá a todas las instituciones usuarias del Centro Médico. Los cambios que finalmente se adopten conllevan nueva legislación, participación de las partes comprometidas con el servicio médico, educación e investigación. Se deberá contar con la aportación de ideas de los empleados, médicos en adiestramiento, facultad, administración e incluirá el apoyo de los legisladores, el Consejo de Educación Superior y de todo el personal que trabaje y pueda ser afectado por los cambios.

Cambios sugeridos:

1. Abolir la ley que creó el Centro Médico (ASEM).
2. El traspaso del Hospital Universitario de Adultos a la Universidad de Puerto Rico.
3. Transferir los fondos de la Cuenta 281 del Departamento de Salud al Recinto de Ciencias Médicas.
4. El reclutamiento de nueva facultad y los aumentos en rango serán de la entera responsabilidad de la Universidad de Puerto Rico.
5. Independizar a los Hospitales Universitarios de Adultos y Niños de su cautiverio en el Centro Médico.
6. Construir salas de operaciones en ambos Hospitales Universitarios.
7. Derogar la ley que crea el Centro Cardiovascular de Puerto Rico y el Caribe y convertirlo en un verdadero Hospital Universitario administrado por la Universidad de Puerto Rico.
8. Completar la separación e independencia de los Hospitales de la Capital, el Industrial y el Oncológico.
9. Se legislaría para que el complejo comprendido por los Hospitales Universitarios de Adultos y Niños y el Hospital de la Facultad y el edificio central del Centro Médico sea designado como el "Centro Médico de la Universidad de Puerto Rico."
10. El Centro Médico de la Universidad de Puerto Rico estaría dirigido por el Rector del Recinto de Ciencias Médicas.

La creación de dicho nuevo Centro Médico, bajo la dirección de la Universidad de Puerto Rico producirá los siguientes beneficios:

1. Se crearía una facultad geográfica a tiempo completo en la Escuela de Medicina y sus Hospitales.
2. Se establecería un sistema de personal uniforme, particularmente para el personal de enfermería y se terminaría con la piratería del personal entre las distintas dependencias del Centro Médico.
3. Estarían claras las líneas de jerarquía y responsabilidad que tanto afectan el buen funcionamiento del Centro Médico.
4. El Departamento de Salud pagaría a la Universidad por los servicios médicos brindados a los pacientes médico-indigentes de cualquier región geográfica de Puerto Rico.
5. Se podría otorgar la administración de algunas de las instituciones a grupos privados por contrato si la Universidad de Puerto Rico fuera incapaz de poder administrarlas, pero en todo momento la Universidad deberá retener el control de sus talleres.
6. Por primera vez estaríamos compitiendo con la empresa privada en la prestación de servicios médicos.
7. Se desarrollaría en toda su capacidad el Plan de Práctica Intra-Mural de la Escuela de Medicina y de otras escuelas del Recinto de Ciencias Médicas.
8. Se lograría obtener el sentido de pertenecer, laborar y ser leal a la institución para la cual se trabaja.
9. Tanto el Servicio de Trauma como la unidad de Cirugía Cardiovascular y la Unidad de Transplantes estarían adscritas al Hospital Universitario.
10. El Recinto de Ciencias Médicas controlaría y pagaría las plazas para la educación postgraduada.
11. La Escuela de Medicina tendría por primera vez el control de su taller de enseñanza.
12. Se le remueve al Secretario de Salud el conflicto de interés que confronta tanto en el Centro Médico como en el Centro Cardiovascular.

La sugerencias antes expresadas deberán ser consideradas por una Comisión de Salud a ser nombrada por el próximo gobernador de Puerto Rico. El caudal de conocimientos del personal que labora en el Centro Médico y sus unidades participantes deberá recibir consideración prioritaria en dichas deliberaciones. Nadie tolera ya la utilización de más parches en el Centro Médico de Puerto Rico.

Enrique Vázquez Quintana, M.D.

Editoriales
Editorials

Mycobacterium Leprae — ¡Un Organismo en Peligro de Extinción!

No me ha de extrañar que el día menos pensado, aparezca un purista amante de la naturaleza, un buen ambientalista, que pretenda salvemos al Mycobacterium leprae de su extinción. Quizás sea cínico pensar tal cosa pero es posible surja esta situación, o por lo menos, algo que se acerque a ese extremo...

El Homo Sapiens debe ser considerado por todos los seres humanos como el organismo en nuestra ecología del presente, más digno de ser preservado y protegido. También debemos reconocer que el Homno sapiens no puede vivir *sólo* en su ambiente. Necesita de la flora y la fauna que le es favorable, directa e indirectamente, para su sobrevivencia física y mental. En ausencia de esa diversa flora y fauna se moriría de hambre o se volvería loco. A su vez esa flora y fauna que le es favorable para su sobrevivencia depende de otra cadena de organismos, animales y vegetales, para ellos también sobrevivir.

Esta cadena de sobrevivencia debemos todos luchar por protegerla en cada uno de sus eslabones y mantener así el balance ecológico tan necesario en nuestro Planeta Tierra. Debemos reconocer que esto no es tarea fácil. Debe considerarse responsabilidad de todos.

Desgraciadamente cada día más el mismo Homo sapiens ha sido por desconocimiento, egoísmo o sin malas intenciones, culpable de causar el desbalance ecológico que tanto nos está afectando a todos. Muchos organismos, flora y fauna, continuamente desaparecen de este planeta, sin esperanza alguna que vuelvan a aparecer, pues fueron el producto de muchos cientos de miles de años de evolución. Otros se han identificado y clasificado como organismos en peligro de extinción y aún otros en amenaza de extinción. Los científicos conocedores que han traido esto a la atención de la comunidad y de los grupos ambientalistas y agencias gubernamentales tratan continuamente de concientizarnos de la necesidad de proteger esos organismos. Para lograrlo ha sido necesario apoyar esos esfuerzos con leyes reguladoras logrando así una limitada efectividad.

Desgraciadamente todos estos esfuerzos no han sido totalmente exitosos. El que hizo la ley, hizo la trampa. Además la apatía en el presente de nuestra comunidad local, nacional y mundial es asombrosa. Esto último muy probable, es el resultado de la poca educación y concientización en el hogar y la escuela sobre la necesidad y la importancia de proteger nuestro ambiente. Debemos todos reconocer e insistir que nuestra propia sobrevivencia depende de la protección que le demos a nuestros recursos naturales y a nuestra flora y fauna en particular.

Lo importante, la moraleja es, que el ser humano tiene el deber de esforzarse por mantener el balance ecológico, controlando, reduciendo y a veces ayudando a extinguir aquellos organismos que pueden amenazar a ese mismo balance ecológico al aumentar su población y su virulencia. Las fuerzas de la naturaleza, los desastres naturales se ocuparán de alguna forma apoyar nuestros esfuerzos. Por suerte o por desgracia no sería juicioso depender exclusivamente de la naturaleza para mantener el balance ecológico que tanta importancia tiene para todos los organismos que habitan nuestro Planeta Tierra.

El Homo Sapiens, como animal racional, así dotado por la misma naturaleza en su evolución y por designación Divina, tiene el deber de proteger su ambiente, el ambiente de todos, para así garantizar nuestra sobrevivencia y la de todos los demás organismos.

El Mycobacterium leprae, el organismo que causa la lepra en los seres humanos, está en vías de extinción. Fue necesario así hacerlo. Gracias a los adelantos científicos en la medicina moderna el control de este peligroso microorganismo se ha logrado para bienestar de futuras generaciones. Anticipamos ningún ser humano quiera o pretenda protejamos este microorganismo de su virtual extinción.

Miguel Colón Morales MD

Miguel Colón-Morales, M.D.
Director
Departamento de Anestesiología
Hospital del Maestro
Hato Rey, P.R.

Editoriales
Editorials

Chronic Hepatitis C

Carlos E. Rubio, M.D., F.A.C.P. Rafael Medina, M.D.

The diagnosis of chronic hepatitis requires at least 6 months of abnormal liver function tests,specifically ALT and/or AST. The etiology is varied but in a prospective study carried out in Jefferson County, Alabama by Dr. Miriam Alter and her group of the CDC (unpublished data, AASLD annual meeting Nov 1991) out of 142 patients studied with the clinical diagnosis of chronic hepatitis 36% were found to be secondary to alcohol ingestion, 34% were found to be hepatitis C antibody positive without any other overt cause for liver disease and the rest were distributed between hepatitis B, medications and other.

The paper by Dr. J. Martínez et al in this issue of the Boletín Asociación Médica de Puerto Rico reports the prevalence of hepatitis C positive blood donors (1.4%) in Puerto Rico from May 1, 1990 to March 31, 1991. Risk factors were present in 48 of 67 patients for 71.6%. It also describes the histological findings of the patients submitted to liver biopsy which revealed chronic liver disease ranging from chronic persistent hepatitis to cirrhosis in 54.8%.

The diagnosis of chronic hepatitis C should be suspected in all patients with persistent (6 months or more) elevations of ALT and/or AST in which no known cause for these elevations is identified even in the absence of so-called risk factors.

Candidates for hepatitis C testing should include intravenous drug abusers, transfusion recipients, sexual exposure to known hepatitis C patients, health care workers, dialysis patients, transplant recipients, infants of infected mothers, promiscuous heterosexuals, male homosexuals, persons with needlestick injuries and those routinely exposed to blood and/or blood products.

The first generation tests developed detect antibodies against the region of the nonstructural area of the genome, known as the C-100 antibody.[1] The second generation tests measure in addition to C-100, C-22, C-33 and 5-1-1 antibodies.[2] These second generation tests either employing the Enzyme Linked Immunoadsorbance Assay (ELISA) or Radioimmunoblot Assay (RIBA) have markedly increased the specificity and sensitivity since the false positive rate of the C-100 test in blood donors without risk factors has been reported to be around 70%.[3]

The state of the art test is the Polymerase Chain Reaction (PCR) since it can detect HCV RNA prior to the elevation of hepatic enzymes and structural changes in the liver. It also detects viral sequences in immunocompromised patients unable to develop an antibody response and can be used as a measure of viral load in patients receiving treatment.[4, 5] Unfortunately, neither of these tests, RIBA-2 or PCR, are at present commercially available.

Recent reports have shown the low risk of transmissibility to sexual partners of chronic hepatitis C individuals, and newborns.[6-11] Using the most sensitive techniques (PCR), the presence of hepatitis C virus RNA has not been found in saliva, semen, breast milk or vaginal secretions of chronic hepatitis C patients.[12] However, that does not invalidate the risk at which the above mentioned groups are.

The diagnosis of chronic hepatitis C must exclude other known forms of chronic hepatitis such as chronic autoimmune hepatitis, type I and II, alpha-1 antitrypsin deficiency, Wilson's disease, hemochromatosis, alcoholism and hepatitis B-D. Confirmatory testing with either RIBA 2 and/or PCR along with a liver biopsy should be mandatory before commencing treatment with interferon.

The preparation approved by the Food and Drug Administration and available in Puerto Rico for treatment is alpha-interferon (Intron, Schering Plough). The recommended dose in the package insert for chronic hepatitis C is 3 million units subcutaneously three times per week for six months. The rate of response as measured by a return to normal levels of ALT and AST with this dose has been shown to be between 35 and 50% in several studies throughout the world. The recurrence rate of this group of responders is approximately 50% in six months. However, when treated again with similar doses, the rate of response with the second or third course of treatment is close to 100%.[13-16]

The treatment is not without side effects and at this dose, the cost of the medication alone is approximately $1332.

The debate among hepatologists at the present time is who should be treated, with what dose and for how long. The arguments range from no treatment, since the majority of the patients are asymptomatic, the disease is very indolent with slow progression to cirrhosis in approximately twenty years after infection to treating everybody that has the virus with active disease since in several countries including Japan, South Africa, Italy, Greece and Spain[17-22] there is a strong association of hepatitis C with hepatocellular carcinoma.

It is our present position that patients with two times or more persistent abnormalities of AST or ALT, a positive

---

Professor of Medicine, Instructor of Medicine, Gastroenterology Section, Department of Medicine, University Hospital and University of Puerto Rico School of Medicine, San Juan, Puerto Rico

confirmatory test[23-24] and with evidence of active disease in the liver biopsy should be offered treatment with interferon. At what dose and for how long is the subject of current clinical trials, including our own. Only time and well conducted controlled studies throughout the world will help clarify the ultimate course of action.

Addendum: In May 1992, the Food and Drug Administration approved the RIBA II assay for detection of Hepatitis C antibody and it is now being performed commercially. The Polymerase Chain Reaction (PCR) is now being performed in our laboratories.

References

1. **Kuo G, Choo Q, Alter J, Gitnick G, et al.** An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non A, non B hepatitis, Science 1989; 244:362-4
2. **Van Der Poel C, Cuypers H, Reesink H, Weiner A, et al.** Confirmation of hepatitis C virus infection by new four Antigen recombinant immunoblot assay, Lancet 1991; 337:317-319
3. **Hsu H, González M, Fuong S, Feinstone S, et al.** Hepatitis C virus antibody in low - risk blood donors: implications for donor counselling (abstract). Gastroenterology 1991; 100,(5 pt 2) A753
4. **Farci IP, Wong D, Alter HJ.** Detection of HCV sequences by PCR in hepatitis C virus infection: relationship to antibody response and clinical outcome (abstract). Hepatology 1990; 12:A 904
5. **Shindo M, Di Bisceglie AM, Cheung L.** Changes in hepatitis C virus RNA in serum associated with alfa interferon therapy (abstract). Hepatology 1990; 12: A 884
6. **Thaler M, Park C, Landers D, Wara D, et al.** Vertical transmission of hepatitis C virus. Lancet 1991; 338:17-18
7. **Silva M, Findor A, Roach K, De Medina M, et al.** Prevalence of HCV infection in stable sexual partners of patients with chronic hepatitis C (CAH-C) (abstract). Gastroenterology 1991; 100(5 pt 2) A 797 Abs.
8. **De Palma M, Vandelli C, Garagnani G, Piaggi V, et al.** Sexual transmission of hepatitis C virus infection. Abstracts Third International Sympsium on HCV Sept 16-17, 1991 Strasbourg. France.
9. **Thaler M, Park C, Landers D, Wara D, et al.** Vertical transmission of hepatitis C virus Lancet 1991; 338:17-18
10. **Roudot F, Guillot F, Huraux C, Girollet PP, et al.** Serological and biochemical follow up of newborns from mothers with Hepatitis C virus infection. Abstracts. Third International symposium on HCV. Sept. 16-17, 1991, Strasbourg; France.
11. **Reinus J, Leikin E, Alter H, Jett B, et al.** Vertical transmission of hepatitis C virus (abstract). Gastroenterology 1991; 100, (5 pt 2) A 789
12. **Hsu H, Wright TL, Luba D, García G, et al.** Is hepatitis C virus in human secretions? (abstract) Gastroenterology 1991; 100, (5 pt 2) A 754-13.
13. **Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, et al.** Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa NEJM 1989; 321:1506
14. **Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianider C, Lislcer M, et al.** Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C NEJM 1989; 321:1506-1510
15. **Chayama K, Saitoh S, Arase Y, Ireda K, et al.** Effect of interferon administration on serum hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1991; 13:1040-1043
16. **Marcellin P, Boyer N, Giostra E, Deggot C, et al.** Recombinant Human a Interferon in patients with chronic Non-A, Non-B Hepatitis: A Multicenter Randomized Control Trial from France. Hepatology 1991; 13:393-397
17. **Saito I, Miyamura T, Ohbayashi A, Harada H, et al.** Hepatitis C virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Scin USA 1990; 87:6547-6549
18. **Nishioka K, Watanable J, Furutas, Tanaka H, et al.** A high prevalence of antibody to the hepatitis C Virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. Cancer 1991; 67:429-433
19. **Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, et al.** Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. Lancet 1989; 2:1004-1006
20. **Colombo M, Kuo G, Choo QL, Donato MF, Del Nonno E, Tommasini MA, et al.** Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma, Lancet, 1989; 2:1006-8
21. **Kaklamani E, Trichopoulos D, Tzonou A, Zavitsanos X, Koumantaki Y, Hatzakis A, et al.** Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. JAMA 1991; 265-1974-6
22. **Simonetti RS, Camma C, Fiorello F, Cottone M, Rapiceta M, Marino L, et al.** Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients wiht cirrhosis. Ann Int Med 1992; 116:97-102
23. **Nishiguchi S, Kuroki T, Ueda T, Fukuda K, Takeda T, Nakajima S, et al.** Detection of hepatitis C virus antibody in the abscence of viral RNA in patients with autoimmune hepatitis. Ann Int Med 1992; 116:21-25
24. **Black M, Peters M.** Alpha-interferon treatment of chronic hepatitis C: need for accurate diagnosis in selecting patients (ed.) Ann Int Med 1992; 116:86-88

Conferencias Especiales
Special Lectures

Buscando Alternativas

José C. Román De Jesús, M.D.

Dedicatoria

Al Dr. José Alvarez de Choudens quien me hizo ver que tenemos que ser ante todo: **Médicos.**

BREVE INTRODUCCION HISTORICA
(Tomado de una Ponencia del Dr. José Alvarez de Choudens)

A través de todas las épocas el uso de substancias enervantes han estado presentes. En la Edad Media el alcohol predominó como substancia utilizada para tranquilizar, para producir las sensaciones de la embriaguez, como acto social, así también como anestésico y ceremonias religiosas.

El Descubrimiento de América y de otros mundos trajo el encontronazo con substancias sico-activas, cuyo uso generalizado fue curiosamente observado y probado, y así llegó a Europa en las manos de los descubridores un caudal de estos productos: tabaco y chocolate del Caribe, cocaína de Sur América, café de Africa, mate de Uruguay, té de China, opio de Cercano Oriente y cola de Africa.

A principios de siglo nuestros médicos recetaban heroína, morfina, codeína y otros derivados del opio, conjuntamente con la cocaína libremente. Por supuesto que el alcohol y el tabaco se usaban también (y se usa) sin restricciones. En Puerto Rico existía un sistema para suplir opio legalmente a los adictos.

La Ley Harrison de 1914 estableció algunas restricciones, permitiendo la venta de substancias con poco contenido de opio por la libre, pero exigiendo a los de mayor contenido una receta médica. Fue la Agencia Federal de Narcóticos la que interpretando la frase de la Ley "respetando el derecho de los médicos de dispensar o distribuir cualesquiera de las drogas mencionadas a un paciente...en el caso de su práctica profesional solamente", prohibió la prescripción de drogas a un adicto para mantener su adicción, considerando que la adicción a drogas no es una enfermedad. Por esta razón, muchos médicos que continuaron esa práctica fueron arrestados, juzgados y sentenciados y algunos encarcelados. Así surge el mercado negro de las drogas y a partir de ese momento comienza el tren de medidas cada vez más represivas, tanto a nivel federal como de Puerto Rico y se desmedicaliza y se criminaliza al adicto.

Presidente, Asociación Médica de Puerto Rico

No sucedió así con el Acta Volstead de 1919 que prohibía el consumo de alcohol, que fue derogada en 1933 por la criminalidad rampante que propició.

Se ha estado debatiendo en los medios, la posibilidad de descriminalizar, despenalizar, medicalizar o legalizar las substancias controladas, tan ligadas a la ola de delincuencia y criminalidad que azota al país; términos casi todos sinónimos a simple vista, más no siendo así realmente.

Ante la preocupación que promueve el debate donde se demuestra el desconocimiento total en algunos; en otros, el conocimiento sólo parcial de los conceptos expuestos me propongo, o por lo menos lo intento, el aclarar los mismos para que así podamos buscar alternativas a la crisis social con la que nos enfrentamos dentro de una perspectiva real ante el problema.

El aspecto de la fármaco-dependencia no es más que una parte del amplio campo de la dependencia fisiológica y sicológica de substancias extrañas al funcionamiento del organismo humano y que por su sobre uso se crea de una manera sistemática la necesidad de la misma.

Para facilitar nuestro planteamiento debemos dividir estas substancias en dos grupos diferentes: las legales y las ilegales. Las legales son: alcohol, cuya dependencia produjo sobre 400 mil muertes en 1990 en los Estados Unidos, además de los problemas sociales, familiares, de ausentismo y accidente en los diferentes centros de trabajo, etc., entre los más significativos; el cigarrillo, que a su dependencia de la substancia activa: la nicotina fue culpable de 100 mil muertes o más en este mismo país, ignorando los producidos en los niños recién nacidos de la mujer embarazada que fuma y en los fumadores pasivos.

Los costos sociales y de salud de la dependencia de estas substancias son cuantificables; no obstante, ni el alcohólico ni el fumador es capaz de quitar la vida con el fin de alimentar sus necesidades orgánicas, por lo que ambas dependencias, aceptadas generalmente por la sociedad, no tienen tanto impacto en la criminalidad en general y por lo tanto en Puerto Rico, aunque es bueno conocer que nuestro país tiene una incidencia de alcoholismo tan alta como para ser de los primeros del mundo. Nuestra tasa de muertes por cirrosis del hígado (causado principalmente por el alcoholismo) supera dos veces la de Estados Unidos y sobrepasa por mucho a la de los países europeos amantes del mismo: Francia, España, Alemania.

Pasemos a ver el cuadro de las substancias controladas o ilegales. En primer lugar tenemos la marihuana, por ser

la más popular, sobre todo entre los jóvenes. A pesar de la dependencia sicológica que puede establecerse se sabe que no existe la necesidad fisiológica del uso de la misma. O sea, que la necesidad urgente que se da en la heroína, en la cocaína o en el crack, de obtenerla de una manera imperiosa, aquí no existe. Por otro lado, su uso tiene otros efectos en el organismo: en el sistema nervioso central, en la inteligencia, sobre todo en la percepción y en el juicio. También es conocido su relación con bebés de bajo peso y posibles defectos congénitos en embarazadas que la usan. Y lo más importante, es que es usualmente el primer contacto con la subcultura del mundo clandestino del tráfico de estupefacientes y con el cual se inicia el potencial usuario de otras substancias y por ende de su adicción. A manera de ilustración, es bueno conocer que la marihuana tiene uso médico. Es excelente para tratar el cuadro que se da en los pacientes sometidos a radioterapia y a quimioterapia para el control de condiciones malignas y que se caracteriza por náuseas, vómitos, mareos y malestar general. Tan es así, que existen presiones sobre la Agencia Federal Contra Narcóticos para que reconsidere su oposición al uso terapéutico de la marihuana.

Con la heroína es que existen grandes problemas. Esta es un narcótico derivado del opio, con gran capacidad adictiva ya que prontamente entra a formar parte de la fisiología del organismo y el propio organismo la hace necesaria para su funcionamiento produciendo sensación de bienestar, euforia, indiferencia y somnolencia. Prontamente también se desarrolla la taquifiloxis, o sea el fenómeno de la necesidad de un aumento gradual de mayor dosis para suplir su demanda orgánica; por lo que llegar a una sobredosis es fácil, que acarrea el cese de la función respiratoria y sucesivamente la muerte. De no ingerirse la dosis que se necesita en un momento dado, el adicto sufre lo que se llama el síndrome abstinencia caracterizado por convulsiones, náusea y vómitos, calambres, dolores musculares, desesperación, pérdida del juicio crítico y racional, con pérdida sustancial de líquidos; y es bajo de este estado temeroso de que surja es que el adicto roba y asesine buscando el dinero para adquirir su "cura".

Es necesario señalar que los síntomas del cuadro de abstiencia es sumante grave y doloroso, de ahír el pánico que siente el usuario de esa substancia.

Pero es necesario conocer que el adicto entra en el mundo o sub-cultura de la droga que trae por consecuencia su asistencia a los "hospitalillos', lugares mugrosos e inhóspitos donde el adicto se inyecta, intercambiando geringuillas y agujas contaminadas ya que no se esterilizan, su "cura" obtenida en el mercado clandestino que el paga con dinero robado, con vehículos, enseres eléctricos, así también obtenidos, y pronto entra al negocio de venderla sumándose a ese mercado clandest destino. Entre las mujeres adictas, la prostitución es marcada como modo de allegar fondos para suplir su necesidad de la adicción o cambian sus favores sexuales por la substancia. Mueren eventualmente por una sobredosis, asesinados, por tirar una cañona (no pagar), o por sospecha de dilación, o por que quieren rehabilitarse y peor aún por hepatitis y/o SIDA que ha seguido contaminando a otros adictos, a la esposa o compañera fija o "casuales" y a sus hijos.

Es probable que debido al problema del SIDA tuviésemos una reducción en el uso de la heroína para 1987, pero a expensas del uso de otra substancia como la cocaína que aumentó en ese mismo año a 41% del total de adictos: 37,595. Como se sabe, la cocaína es una substancia con propiedades anestésicas en la región o lugar que se aplique aislada por Albert Niemann de la hoja de Eritroxilon coca en 1860. Fue un oftalmólogo de Nueva York, N.J. Hepburn quien descubrió las propiedades de esta substancia: estimulante, aumento de la respiración y del latido cardíaco, sensación de calor agradable, bienestar y halucinaciones. Este se convirtió en un adicto igual que distinguidos investigadores en el Roosevelt Hospital de Nueva York como Corning, Halstead y Hall quienes han sido considerados como padres de la anestesia por conducción (regional o local), aunque ellos mismos se convirtieron en adictos a la cocaína.

El método más frecuente de su utilización es por aspiración nasal, aunque se ha usado inyectable. El aumento y necesidad de mayor dosis es significativo y la sensación de hiperexcitabilidad y de la halucionaciones es lo que lleva al usuario a asesinar. Su síndrome de abstinencia es parecido al de la heroína, pero en menor grado, aunque algunos alegan que la dependencia es mayor de tipo sicológico que fisiológico, algo que no está totalmente comprobado. El costo de esta substancia es alto y se ha relacionado a "adictos de cuello blanco", a ejecutivos y profesionales usuarios de esta substancia por el precio.

El "crack" es una mezcla de heroína y cocaína de muy mala calidad que resulta muy tóxica y se alega puede producir daño cerebral y cambios siquiátrico en la personalidad. Aunque es muy popular en las grandes ciudades norteamericanas como Nueva York y Chicago, y debido al flujo viajero entre esas ciudades y Puerto Rico es alto, no es de uso común en esta isla. No obstante, comienza a reflejarse un aumento en su consumo probablemente debido al mismo tránsito. Existen otros medicamentos controlados que desarrollan dependencia y que cuando se habla de este tema no se les toma en cuenta y sí tienen efectos sobre la salud y la sociedad, pero no tan significativo como lo que he mencionado. Así también tenemos miles de adictos a las benzodiazepinas: valium, ativan; a los agonistas-antagonistas como el Butorphanol y la Nalbufina; a otros narcóticos como la Morfina y la Meperidina, pero insistimos, con menos efectos impactantes en la comunidad.

Si analizamos, entonces, las consecuencias sociales de esta conducta, veremos que se traduce en delincuencia, criminalidad, una sociedad aterrorizada que poco a poco se ha ido recluyendo, inicialmente dentro de las rejas protectoras de ventanas y puertas de miles de hogares, convertidos en cárceles voluntarias para sorpresa de los extranjeros que nos visitan. Actualmente, se cierra y controla la entrada y circulación en diferentes urbanizaciones convirtiendo la Industria de la Seguridad en una de las más productivas de nuestra economía. Así, proliferan empresas de guardias privados, alarmas que enlazan con la policía, rejas, portones eléctricos, perros entrenados, etc. con sus correspondientes costos. El número de adictos que se lanzan a la calle todos los días se cuantifican de forma diferente. El doctor Pedro Vale

dicen que son 100,000. El Dr. José Alvarez de Choudens menciona una cantidad de alrededor de 60,000. La incumbente del Departamento de Servicios Contra la Adicción (DESCA), Dra. Isabel Suliveres, señala que hay 45,000 y posiblemente menos. De todas maneras esa tasa es casi al doble de Estados Unidos por cien mil habitantes y tres veces el país europeo que más tiene. De todas las personas privadas de libertad en nuestro sistema carcelario, alrededor del 75% están ligados en una forma u otra al trasiego de substancias controladas. Las muertes en nuestro país se dan en una cifra que supera los 800 anuales, al doble en proporción de Estados Unidos y de nueve a diez veces de los países europeos y en América Latina somos superados sólo por el Salvador que acaba de librar una guerra civil por 12 años y por Colombia que se ha enfrascado en una lucha contra el narcotráfico en muertes violentas.

Tenemos 7,247 casos de SIDA, siendo superado dentro de Estados Unidos por Washington, D.C. en proporción de 100 mil habitantes y San Juan es la 5ta. ciudad dentro de Estados Unidos con mayor incidencia de esta plaga del siglo. Pero lo que es más alarmante es que esta incidencia es más marcada entre los heterosexuales, aumentando significativamente entre el sexo femenino y entre los adolescentes y relacionándose al uso de substancias controladas por vía endovenosa - quien sigue contaminando a su pareja sexual.

Analizemos luego donde se da la mayor incidencia del uso de estas substancias con sus funestas consecuencias: en los sectores marginados que se agrupan en residenciales públicos, en barrios excluidos como La Perla; donde predomina la dependencia de los cheques de alimentos, la deserción escolar, el desempleo real y voluntario, por ende la desesperanza y el desarrollo de una subcultura conducente a una conducta antisocial y delictiva. Allí se ha perdido el concepto de la dignidad del trabajo; las corrientes migratorias hacia el norte propiciada por la situación particular de estas comunidades se manifiesta en falta de identidad, sin saber que son ni de donde vienen y vagan sin rumbo su existencia, sin objetivos claros con que identificarse. De ahí las manifestaciones de diferentes formas de sociopatías.

Luego de analizar, en resumen bastante compacto la realidad del problema que tratamos, tenemos que lanzarnos a buscar las soluciones. Soluciones que no son fáciles, pero tenemos que entender que hay que buscarlas, pues nos va la vida con ello. Ante ese cuadro, ¿podemos detenernos a descubrir y tranzar sobre posibles solucionesa largo plazo? Acaso, ¿más policías, más cárceles, más jueces, más medidas represivas han resuelto siquiera parcialmente el problema? Definitivamente no.

Naturalmente que estamos de acuerdo en que hay que tomar medidas a largo plazo, pero también a mediano y corto plazo. A largo plazo tenemos que enfocar en medidas correctivas que incidan sobre la marginación, sobre la dependencia, sobre la falta de identidad. Hay que retrotraer a esos grupos a la dignidad del trabajo, a la integración y consolidación de la familia como núcleo de base de la sociedad. Existe un desempleo real por la falta de destrezas ya que el desarrollo industrial nuestro requiere un obrero técnicamente bien capacitado. Por eso debemos desarrollar industrias que requieran menos obreros diestros, como la agricultura, como la agropecería. Aumentar los centros de entrenamiento vocacional y escuelas técnicas. Es necesario llevar el arte y la cultura a estas comunidades que ayuden al encuentro con sus orígenes que afianzan la identidad.

Se sabe que la educación tiene que dirigirse hacia la fase preventiva desde los grados primarios hasta antes de los quince años, que es la edad que comienzan con su conducta antisocial los jóvenes.

La escuela tiene que convertirse en lugares atractivos donde se mezcle la enzeñanza con el deporte, las artes—como teatro y música, y disminuya así la deserción escolar.

Pero, los resultados de esos esfuerzos los va a ver la próxima generación. Nosotros tenemos que buscar alternativas inmediatas. Se habla de la legalización del uso de substancias controladas, o sea, que el individuo dentro de su libre albedrio decida si la utiliza o no y que tenga acceso fácil a los mismos. A ese concepto nos oponemos por que trastocaría más el orden social, más de lo que está, sin resultados inmediatos. Sí, visualizamos como posibles la despenalización y la medicalización de estas substancias.

Veamos qué es esto. A una situación a la que el adicto teme es el cuadro o síndrome de abstinencia que resulta de la suspención de la utilización del producto adictivo. Ante los síntomas que prevee, temeroso de los mismos, el adicto roba, mata en pos del objeto o del dinero para obtener la "cura" y evitarlo. Si tenemos a disposición de estas personas centros de desintroxicación abiertos 24 horas al día, todos los días del año en centros de medicina familiar, de diagnóstico y tratamiento, etc. donde se reciben a atenderlos una vez la persona se decide, entonces de un delincuente se convierte en un enfermo que requiere tratamiento. Y eso es DESPENALIZAR.

Recibirá no sólo la asistencia médica para atenuar su dolor, sino el apoyo sicológico y social necesario que lo induzca a la rehabilitación. Esta tiene que darse en todos los sentidos: terapia individual y familiar, reingreso a la vida social activa, estudiar y/o trabajar. En muchos no se logrará, entonces es que se implementará la otra fase: la de MEDICALIZACION. Para los adictos heroína se sustituye con metadona, con codeína o laudano de Sydenham, todos fármacos conocidos a ingerirse por vía oral que excluye el uso de jeringuillas. Para los adictos a la cocaína, se ha estado usando en Holanda el té o mate de coca, similar a lo que ingieren los indígenas de la Altiplanicie del Perú, como sustituto. Tiene la ventaja que puede mejorar su calidad, controlar la dosis y medicarlo correctamente al enfermo. El "crack" (en Puerto Rico tiene pocos usuarios del mismo) puede enfrentarse de la misma manera, viendo a cual de los componentes de esta substancia la persona ha desarrollado adicción.

La marihuana, es aparte. No puede tipificarse desde el punto de vista delictivo a los usuarios de esta substancia al igual que a los adictos de la heroína, la coca, o el "crack". Al así hacerlo lanzamos al joven en brazos del mundo de la sub-cultura que hemos hablado. Lo estaríamos empujando a dar "el salto" de lo "suave" a lo "duro", perdiéndose toda posibilidad inmediata de rehabilitación. Hay que educar temprano en la vida,

sobre los efectos dañinos a la inteligencia, al buen juicio, la discreción. Es necesario acentuar la posibilidad que tiene de continuar a algo más peligroso.

¿Qué hacer entonces? Que, al igual que en muchos lugares del mundo, no sea delito el poseerla; tal vez educando, insistiendo, previniendo en base de la enzeñanza inteligente.

Con lo que hemos descrito, básicamente obtendríamos una disminución de casos nuevos, estaríamos eliminando el mercado que sirve para su obtención. Disminuiría la incidencia del SIDA y de la hepatitis, de la que casi nadie habla. Se establece un contacto directo con cierto control de muchos de los casos que se acerque a buscar ayuda. Los rehabilitados pueden incorporarse a trabajar con los adictos y ayudarse mutuamente. Algo muy importante: tiene que disminuir la criminalidad, problema principal que trae el mundo de la drogadicción y que todos nos agobia; más que nada, nos atemoriza. Debe quedar claro que siempre será delito el tráfico de substancias controladas y se podrían dedicar más esfuerzos a perseguirlo. Si el paciente recae y abandona los centros de control y rehabilitación, vuelve a convertirse en un delincuente.

¿Por qué no establecer un proyecto piloto en una comunidad? Por ejemplo: Cataño. Solicitar autorización del Gobierno Federal para así hacerlo. Controlar los beneficiados del proyecto a base de su residencia, tarjeta electoral, licencia de conducir, identificación de Medicaid o de cheques de alimento. El proyecto se limitaría así, a los residentes identificados de la comunidad. Se establecería por un año y se calificarían y cuantificarían sus resultados comparándolos con otra comunidad similar en condiciones socio-económicas semejantes.

¿Costos? Restele a lo que cuestan las personas privados de la libertad, del que el 75% están ligados de una forma u otra al trasiego de fármacos, a razón de $14,000 al año per cápita en 11,000 prisioneros. Restele a los costos de la industria de la seguridad. Réstele el costo de los casos de SIDA y hepatitis. Réstele al costo de la criminalidad y la delincuencia y sobrará dinero para ésta y otras actividades que conlleven a salvar nuestra sociedad: dolorosamente enferma, sin tratamientos efectivos, amenazada hoy más que nunca de colapsar totalmente. Por eso decimos que es urgente hacer algo: innovador, no tanto; pero esperanzador cuando menos. Manos a la obra.

Hepatitis C Antibody in Healthy Puertorican Blood Donors: Prevalence, Hepatic Functional and Histological Abnormalities

Jaime Martínez M.D. Carlos E. Rubio, M.D., F.A.C.P. Juan J. Oharriz, M.D., Carlos Vargas, M.D.
Carmen González Keelan, M.D. José Molinary, M.D. Esther A. Torres, M.D., F.A.C.P.

Summary: The prevalence of hepatitis C antibody by ELISA I in 45797 consecutive Puertorican blood donors was 1.41%. 67 of these donors were fully evaluated and 31 underwent liver biopsy. Risk factors for hepatitis C were present in 71.6%, and 45% had elevated ALT. Of the 31 donors that underwent liver biopsy, 16 had elevated ALT and all had significant histologic abnormalities, while only one with normal ALT had chronic active hepatitis. RIBA II was performed in 37 and only 20 (54%) were positive. Of the 17 RIBA II positive donors that underwent biopsy, 88% had evidence of chronic liver disease. Of 530 donors positive for hepatitis C antibody by ELISA I in whom RIBA II was performed, 282 were negative, making the percentage of false positives 53.2%. We conclude that Puerto Rico has a high rate of hepatitis C infection, and that RIBA II positivity and elevated ALT predict the presence of significant liver disease.

Since the discovery of the Hepatitis B surface antigen by Blumberg et al[1] and the incorporation of the so-called surrogate markers alanine aminotransferase (ALT) and hepatitis B core antibody (HBcAb), the incidence of post transfusion hepatitis has decreased worlwide. However, post transfusion hepatitis even in developed countries still remains between 7 and 12%.[2] The identification of the Hepatitis C antibody by Kuo et al in 1989,[3, 4] has demonstrated that the etiology of non A non B post transfusion hepatitis is due to the hepatitis C virus in 70 to 90% of the cases around the world.[5] In may 1990, the screening of all blood donors for Hepatitis C antibody became mandatory in the United States and Puerto Rico.

The purpose of this work is to report the prevalence of the Hepatitis C antibody in Puertorican donors and the functional and histological liver abnormalities found in a group of these donors.

Gastroenterology Section, Departments of Medicine and Pathology, University of Puerto Rico School of Medicine, University Hospital, and American Red Cross Blood Bank of Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico
Supported in part by a grant from the Sociedad Puertorriqueña de Gastroenterología
Presented in part at the American College of Physicians Puerto Rico chapter annual meeting in October 1991.

Materials and Methods

All donors found to be Hepatitis C Virus (HCV) antibody positive by Enzyme Linked Immunoassay (ELISA I) (Abbott, Abbott Laboratories, North Chicago, IL)[4] bettween May 1, 1990 and March 31, 1991 were notified by the American Red Cross Blood Bank of Puerto Rico and asked to contact the Gastroenterology Section of the University of Puerto Rico School of Medicine for further evaluation if they so desired. In their first visit, all donors who consented to participate in the follow up study completed a questionnaire that focused on possible exposures to viral hepatitis and nonviral causes of liver function abnormalities.

A physical examination was performed and blood drawn for confirmation of HCV ab by ELISA I, CBC and platelet count, SMAC-20, PT, PTT, serum protein electrophoresis, Hepatitis A & B serum markers, antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies, antimitochondrial antibodies, ceruloplasmin, ferritin and HIV ab. Those with persistently positive HCV ab were offered liver biopsy irrespective of the transaminase levels. Donors not confirmed by ELISA I were excluded. Liver biopsy was performed in those who consented.

Radio Immuno Blot Assay II (RIBA-II) (Ortho/Chiron, Ortho Diagnostics, Raritan, NJ)[6, 7] was performed when it became available in our laboratory in 37 of these donors.

The protocol was approved by the Institutional Review Board and informed consent was obtained from all subjects before inclusion in the study.

Results

The prevalence of HCV ab in the 45797 consecutive donors tested between May 1, 1990 and March 31, 1991 was 1.41% (650). One hundred of the 650 (15.38%) positive donors contacted us, 73 came for initial evaluation and 67 had all tests performed. None of these 67 donors had any symptom to suggest liver disease and in only one was the physical examination abnormal (hepatosplenomegaly).

One or more risk factors were present in 48 donors, 71.6%.

Table 1

Risk Factors Associated with Seropositivity (ELISA I)

(n=67)

Blood transfusions	12
Sexual contact with IV drug abusers	12
IV drug abusers	9
Surgical procedures	9
Tatoo	5
Contact with hepatitis patients	3
Homosexual contact	3
Needlestick exposure	1

Of the 73 blood donors tested for surrogate markers, 36 (49.3%) had at least one positive surrogate marker (Table 2).

Table 2

Surrogate markers in 73 ELISA I positive donors

ALT elevation only*	18 (24.6%)
HBcAb positive only	6 (8.2%)
ALT and HBcAb positive	12 (16.4%)
no markers	37 (50.6%)

**ALT above 45 Iu/dL*

Histologic findings are shown on Table 3. Of the 31 donors submitted to liver biopsy, 15 had normal ALT values and 16 had an elevated ALT. Of those who had normal ALT, only one had chronic active hepatitis, eight had fatty changes, three had chronic persistent hepatitis and two were normal. All donors with elevated ALT had significant histological abnormalities, and the level of elevation correlated with the severity of liver damage.

Table 3

Histologic findings and ALT levels in 31 patients

		median ALT (range)*
Cirrhosis with activity	4	186.5 (90-259)
Chronic active hepatitis	8	129.5 (32-176)
Chronic persistent hepatitis	9	49 (24-83)
Fatty liver	8	28.5 (17-44)
Normal	2	17.5 (12-23)

*normal ALT 0-45 IU/dL

RIBA II testing was performed in 37 of the donors. Twenty (54%) were positive and 17 were negative, making the rate of false positivity in this group 46%. Table 4 shows the significant differences in liver function tests abnormalities between RIBA II positive and RIBA II negative donors. However, risk factors were similar (65 vs. 70%) which points out the unreliability of these alone in predicting RIBA II positivity in ELISA I positive donors. Table 5 shows the histopathological findings in the 22 RIBA II tested donors. None of the RIBA II

Table 4

Liver function tests and risk factors in 37 RIBA II tested donors

	RIBA II + n=20	RIBA II - n=17
ALT/AST	18 (90%)	3 (18%
Risk factors	14 (70%)	11 (65%)

Table 5

Histopathologic findings in 22 RIBA II tested donors

	RIBA II + n=17	RIBA II - n=5
CPH	6	2
CAH	6	0
Active cirrhosis	3	0
Fatty changes	2	3

CPH= chronic persistent hepatitis
CAH= chronic active hepatitis

negative donors had significant liver disease (chronic active hepatitis or cirrhosis).

From May 1991 to December 31, 1991 an additional 32080 donors were tested by ELISA I and 558 were found to be positive (1.7%), 530 of the 558 were tested by RIBA II and 226 (42.6%) tested positive, 22 (4.1%) were indeterminate and 282 (53.2%) were negative.

Discussion

The worldwide geographical distribution of Hepatitis C antibody by ELISA I has been separated into three groups. Twenty five percent of these populations are under 0.5% prevalence, 50% are between 0.5% and 1.0% and the rest twenty five percent are above 1.0%.[8] This places Puerto Rico in a high prevalence area.

Risk factors were present in 71.6% of the donors in spite of the screening procedures performed by our blood bank. In the 37 RIBA II tested donors, there was no significant difference (70%vs. 65%) between those that were positive and those testing negative. This emphasizes the importance of testing donor blood for all available markers that can possibly reduce the incidence of post transfusion hepatitis.

Surrogate markers did not adequately identify donors who were ELISA I positive for HCV antibody. However, of the 20 donors who tested positive for RIBA II, 18 (90%) had one or both surrogate markers. This finding suggests that surrogate markers, specially ALT, are useful in identifying RIBA II HCV positive donors. Of the 31 donors in whom liver biopsy was performed, 29 (93.5%) had a form of liver disease that can be associated with the Hepatitis C virus as shown in Table 3.[9] Of these 29, 12 (41.4%) had severe inflammatory and fibrotic activity which confirms the importance of the Hepatitis C virus as a cause of chronic liver disease. This group of

patients could be considered candidates for treatment of their disease.

Similar studies by Alberti et al from Italy[10] and Esteban et al from Spain[11] report a prevalence of HCV antibody by ELISA I in blood donors of 1.2% and 0.7 to 0.8% respectively, both lower than ours of 1.4 to 1.7%. Table 6 shows the distribution of RIBA II positives or indeterminates in the different populations which were ELISA I positive on screening. Counting the indeterminate as true positives, the rate of false negatives for Italy (40%), Spain (16%) and Puerto Rico (53%) shows a marked discrepancy. Hsu et al[12] reported 72% false positives using polymerase chain reaction (PCR) in a series of low risk blood donors. These differences between our results and those of Esteban can not be attributed to the presence of risk factors (transfusions and intravenous drug abusers) in the donors (31.3% vs 24%).

Table 6

Correlation between ELISA I and RIBA II tests in blood donors

	ELISA I +	RIBA II +	Indeterminate	RIBA II -
Alberti (Italy)	50	13 (26%)	17 (34%)	20 (40%)
Esteban (Spain)	150	104 (69%)	22 (15%)	24 (16%)
Martínez (PR)	558	226 (43%)	22 (4%)	282 (53%)

All of the ELISA I positive donors reported by Alberti who had an elevated ALT were RIBA II positive or indeterminate. Likewise, 96% of the donors studied by Esteban who had an elevated ALT had a positive RIBA II. These results are similar to ours, where 90% of the RIBA II positive donors had an elevated ALT.

Alberti found that 11 of the 13 RIBA II positive donors undergoing liver biopsy had severe liver disease, either chronic active hepatitis (eight) or severe hepatitis with bridging (one) or cirrhosis (two). No patient with indeterminate RIBA II had severe liver disease, and RIBA II negative patients were not biopsied. Esteban reports that 100% of RIBA II positive patients had liver disease by biopsy, 69% showing either chronic active hepatitis or cirrhosis. Only one patient (3.6%) with a negative or indeterminate RIBA II test had chronic active hepatitis and none had cirrhosis. We found that 9 of 17 RIBA II positive donors had either chronic active hepatitis or cirrhosis, while none of the RIBA II negative donors who were biopsied showed significant liver disease. No RIBA II positive donor had a normal liver biopsy.

From these data we can conclude that Puerto Rico has a high prevalence of Hepatitis C virus infection and that donors with HCVab RIBA II positivity and elevated ALT most likely have an abnormal histology caused by Hepatitis C virus infection. Physicians who are consulted by these donors with a positive RIBA II and an elevated ALT should be aware of the high probability of significant liver disease in these patients.

Resumen: **La prevalencia de anticuerpos para hepatitis C (ELISA I) en 45797 donantes de sangre puertorriqueños consecutivos fue 1.41%. 67 de estos donantes fueron evaluados y 31 se sometieron a biopsia hepática. 71.6% tenían factores de riesgo para hepatitis C, y 45% tenían elevación de transaminasa. De 31 donantes que se sometieron a biopsia hepática, 16 tenían elevación de transaminasa y todos tenían anormalidades histológicas marcadas, mientras que solo uno con transaminasa normal tenía hepatitis crónica activa. A 37 donantes se le hizo RIBA II y solo 20 (54%) fueron positivos. De los 17 donantes positivos para RIBA II a quienes se le hizo biopsia, 88% tenían enfermedad hepática severa. De 530 donantes positivos para hepatitis C por ELISA I, 282 fueron negativos por RIBA II, para un 53.2% de falsos positivos. Concluimos que Puerto Rico tiene una tasa alta de infección por hepatitis C, y que elevación de transaminasa y RIBA II positivo sugieren la presencia de enfermedad crónica hepática.**

References

1. **Blumberg B, Alter H, Visnich S.** A new antigen in leukemia sera. JAMA 1965; 91:541
2. **Alter H, Purcell R, Shih J, Melpolder J, Houghton M, Choo QL.** Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A non-B hepatitis. NEJM 1989; 321:1494-1500
3. **Kuo G, Choo QL, Weiner A, Overby L, Bradley DW, Houghton M.** Isolation of cDNA clone derived from a blood borne non-A non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244:359-362
4. **Kuo G, Choo Q, Alter J, Gitnick G, Redecker AG, Purcell RH et al.** An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A non-B hepatitis. Science 1989; 244:362-364
5. **Dienstag J, Alter H.** Non-A non-B hepatitis: Epidemiology and clinical perspective. Seminars Liver Disease 1986; 6:67-81
6. Chiron Riba HCV Test System, Second Generation Assay. Immunoblot assay for the detection of antibody to HCV encoded antigens in human serum or plasma. Chiron Corp publication 1990; 1-16
7. **Van Der Poel C, Cuypers H, Reesink H, Weiner A et al.** Confirmation of hepatitis C virus infection by new four antigen recombinant immunoblot assay. Lancet 1991; 337:317-9
8. **Hadziyannis S.** Contemporary issues in blood banking. Presented at the Third International Symposium on Hepatitis C Virus. Strasbourg, France, 1991.
9. **Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, Brown D, et al.** The Pathology of Hepatitis C. Hepatology 1992; 15:567-571
10. **Alberti A, Chemelo L, Cavalleto D, Tagger A, Del Canton A, Bizarro N, et al.** Antibody to hepatitis C and liver disease in volunteer blood donors. Ann Int Med 1991; 114:1010-1012
11. **Esteban J, López J, Genesca J, Madoz P, Viladomiu L, Muñoz E, et al.** High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. Ann Int Med 1991; 115:443-449
12. **Hsu HH, González M, Fuong S, Feingston S, Greenberg H.** Hepatitis C virus antibody in low risk donors. Implications for donor counseling. Gastro 1991; 101:1724-1727

Estudios Clínicos
Clinical Studies

Slipped Capital Femoral Epiphysis in A Hispanic Population from 1980-1989

Néstor Ramos, M.D. Rafael Fernández, M.D. Pablo V. Marrero, M.D.
Norman Ramírez, M.D. José L. Díaz, M.D.

Summary: Between 1980 to 1989 all the records of patients with slipped capital femoral epiphysis (SCFE) from the University Children Hospital in San Juan, Puerto Rico were reviewed. This was done in an effort to assess the outcome of patients affected with SCFE admitted to University Pediatric Hospital. Comparison with other populations already studied showed no significant differences regarding patients age, weight, side affected, bilaterality and response to current standard surgical methods of treatment.

Slipped Capital Femoral Epiphysis is the most common hip disorder in the adolescent and is defined by some authors as a displacement of the proximal femoral epiphysis anatomic relationship with the femoral neck due to an epiphyseal plate weakening. This anatomic change occurs before epiphyseal plate closure.[4, 5, 6]

The earliest recognition of displacement of the Upper Femoral Epiphysis as it is known today occurs in the French literature by PARE (1572) and later by PETIT in 1709.[10] With the advent of roentgenography in 1895, dramatic advances in the diagnosis, understanding and treatment of this condition were achieved. Since then, surgical procedures ranging from manipulation, osteotomies, bone pegging and pinning have been done with variable success.

Most investigations agree that SCFE will appear at the moment when the shear force on the growth plate is large enough to separate the femoral head from the neck. Between the possible etiologic factors are: mechanical, hormonal - metabolic, growth disturbances, genetics, weight, sex, socioeconomics and/or race.[5, 6, 12, 16, 18]

Usually, the patient with this condition will refer limb pain, especially in the hip, thigh and/or knee, almost always associated with slight trauma. The physical examination will reveal mild pain on motion, tenderness to palpation and loss of internal rotation. The physical examination and history will help us to classify the patients in four stages: 1) Acute SCFE when the symptoms and radiographic changes are less than two weeks old, 2) Chronic SCFE whent he symptoms and radiological findings are more than two weeks, and 3) "Acute - on - Chronic" when chronic symptoms and radiographic change are exacerbated by acute symptoms,[1, 4, 6] 4) Pre-slip stage consists of mild symptoms and evidence of widening of the epiphyseal plate compared with the contralateral hip, but without any radiologic evidence of slip.[4, 6]

The purpose of this study is to review the surgical experience at the University Pediatric Hospital in San Juan, Puerto Rico regarding the diagnosis, treatment and results of the management of patients with slipped capital femoral epiphysis. To our knowledge, this is the first study that takes a close look at this condition in an entirely hispanic community and gives us tools to compare our results with European, American Negro and White American population.[5, 6, 7, 8, 11, 12, 15, 17]

Methods

Between 1980-1989, 32 patients (35 hips with evidence of SCFE) were admitted to the University Children Hospital, San Juan, Puerto Rico. The selection for the most effective treatment for SFCE in the adolescent population is controversial.[13] But the current trends[3, 4, 6, 13, 14] agree that pinning in situ is the best choice in the treatment of mild to moderate SCFE. Epiphysiodesis is preferred in more severe cases. All the procedures were performed by the same senior author (NRA).

The patients were followed for an average of 21 months. Of the 32 patients, four were not contacted because they had moved. At the moment of evaluation 28 patients were available for follow up (total of 31 hips). This represent 85% of the total patients.

After a complete evaluation of the patients' history and physical examination, the patient was classified as pre-slip, acute, chronic or "acute on chronic" slipped capital femoral epiphysis. For radiological evaluation, antero-posterior, lateral and frog views of the hip were analyzed. Pre-op views are used in measuring the degree of slip. Depending on the amount of displacement the patients were clasified in three categories.[2, 3, 4] 5) Type I (mild) - one third of displacement of the femoral neck in relation to the epiphysis. Type II (moderate) - from one third to two thirds of displacement of the femoral neck in relation to the epiphysis. Type II (severe) - more than two thirds of displacement.

Two surgical procedures were employed in our patients: 1. epiphysiodesis followed by spica cast

University of Puerto Rico, School of Medicine, Orthopedic Department, San Juan, Puerto Rico 00936

immobilization; 2. pinning in situ to prevent further slipping with various fixation devices such as knowles pins, cannulated screws, cancellous AO screws and Steinmann pins.

In epiphysiodesis, the hip joint is opened anteriorly. A small window is made over the antero lateral femoral neck within 1 1/2 inch of the growth plate. The growth plate is then removed with a curet and 3 bone cores of 1 to 1 1/4 inch deep are drilled crossing the epiphyseal plate. Cortico-cancellows bone graft from the iliac crest are impacted in the bone defect.

In pinning in situ a lateral incision is made over lateral aspect of hip area to expose the greater trochanter. Under fluoroscopic view, pins are introduced below the trochanteric flare. Pin position is verified so that they cross the growth plate, but does not protude into the joint. The less the number of internal fixation devices that are used, the less is the risk of interrupting the blood flow to the femoral head.

As a standard procedure of the senior author, the fixation devices were scheduled for removal eighteen months after epiphyseal closure was radiologically documented. After reviewing of literature the Heyman and Herndon hip classification was found to be the most commonly used due to its objective scheme in assessing the outcome of the operative results. We used this classification to establish a comparison with other series.[13] See Table 1.

Table 1

Heyman and Herdon Hip Classification

Category	Description
Excellent	no pain, no limp normal range of motion.
Good	no pain, no limp, slight limitatio of internal rotation beyond neutral position.
Fair	no pain, no limp, slight limitation of abduction as well as of external rotation.
Poor	slight poin after extraneous exercise, mild limp, slight limitation of internal rotation, abduction and flexion.
Failure	pain with activity, limp and marked limitation of motion; reconstructive surgery required for progresssive roentgenographic changes in the hip.

Results

Twenty-eight patients that represent 31 hips were studied. Twenty-one patients were male (75%) and seven were female (25%). Three patients had bilateral hip involvement (10%) and twenty-five were unilateral (90%). Right hip was involved in 10 patients (36%) and the left hip in 15 patients (54%).

The average age at onset was 11.19 years (range: 3.83 years - 15.90 years). The average age at follow-up was 13.6 years (range: 4.9 years - 17.0 years). The average age at surgery was 11.8 years (range: 4.5 - 16.5 years). The average duration of follow-up was 1.9 years (range: 1 month - 6.4 years).

The patients weight was classified according the actual percentile (age-weight). Eighty-six percent (86%) of the patients were over the 50% in age weight relationship.

Most of our patients were recognized initially with hip pain 26/28 (93%). Knee pain was present in 1/28 (3.5%) and limping was the original complaint in 1/28 (3.5%). Previous history of trauma severe enough to be the cause of slipping was obtained from 11/28 patients (40.0%). The average time of symptoms was until diagnosis was 6.2 months (range: 1 day - 2 years). See Table 2.

Table 2

Classification of the Patient's Weight According to the Actual Percentile

	Age-weigth percentile	No. of patients
1.	97%	21 (75%)
2.	50 - 97%	3 (11%)
3.	3 - 50%	3 (11%)
4.	3%	1 (3%)

Six patients were classified acute (21%), twenty-two were classified as chronic (79%) and no patients were classified as "acute on chronic" or pre-slip stage.

Roentgenographic examination revealed 21 hips were mild (19 patients), 6 hips were moderate (6 patients) and 4 hips were severe (4 patients). One of our cases was admitted with bilateral SCFE with different X-ray categories and the other bilateral SCFE were admitted with the same categories for both hips.

Immediately after the diagnosis was confirmed all the patients were admitted to the hospital with skin traction until the pain and muscle spasm subsided. Two patients required skeletal traction because they continued with pain in spite of the upper load limit of skin traction (5 pounds). The cases that required skeletal traction were morbidly obese with severe femoral head displacement.

Patients were hospitalized for an average period of 12 days (range: 7-20 days). The average duration of traction from the beginning to subsidence of symptoms was 7 days (range: 3-14 days).

Between 1980-1985, six hips (six patients) underwent epiphysiodesis and five hips (four patients) pinning in situ. Of the hips who underwent epiphysiodesis during this period only one hip was rated as having an Excellent result 1/6 (16.6%), Fair 1/6 (16.6%), Poor 3/6 (50%) and Failure 1/6 (16.6%). Of the five hips (four patients) that underwent Pinning in situ during this period, two hips were rated as Excellent 2/5 (40%), Good 2/5 (40%) and Failure 1/5 (20%). The internal fixation devices used

during this period were Knowless pins only. A total of 12 pins were inserted, averaging 3 for each hip.

Between 1986-1989, twenty hips (18 patients) underwent pinning in situ and no hip underwent Epiphysiodesis. Sixteen hips were rated as Excellent 16/20 (80%), Good 2/20 (10%) and Failure 2/20 (10%). The internal fixation devices used were knowles pins in five hips (total: 10, average: 2 for each hip), cannulated screws in nine hips (total: 10, average: 1 for each hip), cancellous screws in four hips (total: 4, average: 1 for each hip) and threaded pins in two hips (total: 2, average: 1 for each hip).

The surgical results according to different means of fixation were also evaluated. See Table 3.

Table 3

Operative Results According to the Type of Internal Fixation Device (1980-1989)

Type of internal Fixation device	# of hips	Clinical Reults
1. Cannulated screws	9	7 excellent 2 good
2. Knowles pins	10	5 excellent 2 good 3 failure
3. Cancellous screws	4	3 excellent 1 good
4. Steinmann pins	2	2 excellent

Attempt to do a gentle manipulation prior to surgery was done only in the five hips (5 patients). Four hips were rated as excellent (80%) and one as failure (20%). The ramaining 26 hips (24 patients) were treated with fixation in situ. Fifteen hips were rated as excellent (63%), four as good (17%), one as fair (4%), four as poor (17%) and two as failed (8%). See Table 4.

Table 4

Heyman and Herdon HIP Classification According with the Operative Procedure

Classification	Pinning in situ	Epiphysiodesis
1. Excellent	18 hips	1 hip
2. Good	4 hips	0
3. Fair	0	1 hip
4. Poor	0	3 hips
5. Failure	3 hips	1 hip
Total	25	6

All the patients underwent the procedure with fluoroscopy Post-op x rays were taken to confirm the fixation and detect pin protrusion or mal-alignment. After the surgery, all the patients were encouraged to ambulate with crutches with toe touch until a full and painless hip range of motion was obtained. The first follow-up was two weeks post-op and then each three months with serial x-rays until epiphyseal closure was evident. (See Figure 1A and 1B).

The Heyman and Herdon hip classification according with the operative procedure showed the following results (see Table IV)



Figure 1-A. Roentgenogram showing a moderate slip of the right hip. Patient referred a six month history of right hip pain. There was a slight limitation of internal rotation.



Figure 1-B. Roentgenogram made immediately after pin fixation shows satisfactory pin position without penetration. Clinical good result with slight limitation of internal rotation.

Complications

In our analysis only 3 patients (4 hips) developed chondrolysis and subsequently AVN. Two of them were morbidly obese and with severe femoral head displacement requiring skeletal traction. One of these patients also had Hashimoto's thyroiditis with obesity as a long term complication of the disease. The third case was admitted with normal (3-50%) percentile weight, but with acute severe displacement, scoliosis and epilepsy. (See Figure 2A and 2B)



Figure 2-A. Patient complained of ten-day history of bilateral hip pain. Mild slip of left hip and moderate slip of right hip.



Figure 2-B. One-year after bilateral percutaneous pinning. Roentgenogram shows avascular necrosis of left hip and early chondrolisis of right hip. Clinical failure with pain and limitation of motion.

Discussion

This present study evaluated the experience of the University Children's Hospital with patients with Slipped Capital Femoral Epiphysis and compare a totally hispanic population with other series.

According to the published data certain population show different outcomes when compared by similar parameters.

After a thorough scrutiny of the literature and a comparison with our population, we found that our patients physical and physiological characteristics were very similar to those found in other series. Males were predominantly affected in our series (75%) as well as in all other series revised[3, 8, 11, 13, 15, 18] As expected, the left hip continued to be significantly involved (54%) which correlates with Lynch et al (48%) and Cowell et al (60%). We feel, as others do, that this male and left hip preponderance might be explained to the fact that males are more active and right handed and mostly use their left leg for pivoting in stressful movements.[18]

Also our patients were no different in their physical constitution from those found in other series.[7, 13, 15] Seventy-five percent of our patients were over the 97 percentile of weight. Suggesting the involvement of mechanical forces as one of the causes for the failure of the proximal femoral epiphyseal plate.

The most common complaint of patients with SCFE in our clinics was hip pain (93%) which is comparable with Cowell series who found hip pain as the initial complaint in 89% of his patients. We found a low frequency of pain irradiated to the knee in the presence of hip pain (3.5%0 as compared with other series where this percentage was much higher (28%). We do not have an explanation for this findings, but it might be attributed either to the idiosincracy of our patients, errors in history taking or to the small size of the statistical sample.

Between 1980 and 1985 epiphysiodesis as well as pinning in situ for mild to moderate slips and epiphysiodesis for severe slips). Upon revision of our results, 83.4% of the patients that underwent epiphysiodesis were rated as acceptable, with 16.6% being failures. The statistic analysis showed a significant differences between the operative procedures, where epiphysiodesis had a worse end result. Fisher's exact test ($p. > .05$). maybe the reason for the high failure percentage was due to the fact that most of the hips that were chosen for this procedure were severely involved. Mostly the treatment of choice for our patients was pinning in situ.

All our evaluation showed that 89% of the patients did well, including 94.5% of mild cases and 84.6% of moderate and severe cases which compares with European and Caucasian series. This is in contrast with a Black population study where only 79 of mild cases did well and 77 of the cases classified as moderate or severe were failures. The conclusion in that study was "that the results of treatment of slipped capital femoral epiphysis in Negroes is far more unsatisfactory that the results reported in the orthopaedic literature".[15]

Among our complications, probably those that influence the most in a poor outcome were avascular necrosis and chondrolysis, which were found in 13% of the patients. It is relevant to mention that the patients that developed these complications were extremely overweight, their involvement was moderate or severe and in one case was associated with endocrinological disorders such as hypothyroidism and hypogonadism. Again these complications rated are well within the percentages found for other populations in the literature.[7, 13, 15]

Moreover, our study shows a significant difference in their surgical out come as compared to the black population studies in the literature. This appears to be so although we could not stablish a clear difference in the physical, physiological characteristics and mode of treatment in our series as compared to theirs.

The use of pinning in situ was proven to be the most efficacious method of treatment in our patients and proved to have the least complications as well as the best results.

Resumen: Entre los años 1980 al 1989 todos los expedientes de los pacientes con desplazamiento de la epifisis femoral capital (siglas en inglés SCFE) del Hospital Pediátrico Universitario en San Juan, Puerto Rico fueron revisados. Esto fue hecho en un esfuerzo para evaluar el resultado de los pacientes afectados con esta condición admitidos al Hospital Pediátrico Universitario. Comparaciones con otras poblaciones ya estudiadas no mostraron diferencias significativas en cuanto a la edad, peso, lado afectado, bilateralidad y respuesta del paciente a los métodos quirúrgicos de tratamiento ya establecidos.

References

1. **AaDalen RJ, Weiner DS, Hoyt W, Herndon CH.** Acute slipped capital femoral epiphysis. J Bone Joint Surg 1974; 56:-A (7):1473-1487
2. **Bloom ML, Crawford AH.** Slipped capital femoral epiphysis. An assessment of treatment modalities. Orthopaedics 1985; 8:(1):36-47
3. **Boyer DW, Mickelson MR, Ponseti IV.** Slipped Capital Femoral Epiphysis. Long Term Follow-up Study of One Hundred and Twenty-one Patients. J Bone and Joint Surg 1981; 63-A (1):85-95
4. **Canale TS.** Problems and Complications of Slipped Capital Fermoral Epiphysis. Instructional Course Lectures A.A.O.S. 1989; 39:281-290
5. **Chung, Stanley M.** Slipped Capital Femoral Epiphysis. In: Lea and Febiger, ed. Hip disorders in Infants and Children. Philadelphia 1981; 173-190
6. **De Palma AF, Danyo JJ, Stose WG.** Slipping of the Upper Femoral Epiphysis. Clin Orthop 1964; 37:167-183
7. **Hagglund G, Hannson LI, Ordererg G.** Epidemiology of Slipped Capital Femoral Epiphysis in Southern Sweden. Clin Orthop 1984; 191:82-94
8. **Hagglund G, Hannson LI, Sandstorm S.** Slipped Capital Femoral Epiphysis in Southern Sweden. Long Term Results After Nailing/Pinning. Clin Orthop 1987; 217:190-200
9. **Herdon CH.** Treatment of Minimally Slipped Upper Femoral Epiphysis. Instructional Course Lectures. A.A.O.S. 1972; 21:188
10. **Howorth B.** History-Slipping of the Capital Femoral Epiphysis. Clin Orthop 1966; 48:11-32
11. **Kelsey, Jennifer L, Keggi KJ, Southwick WO.** The Incidence and Distribution of Slipped Capital Femoral Epiphysis in Connecticut and Southwestern United States. J Bone and Joint Surg 1970; 52-A (6):1203-1216
12. **Kelsey Jennifer L.** Epidemiology of Slipped Capital Femoral Epiphysis: A Review of Literature. Pediatrics. 1973; 51(6):1042-1049
13. **Lynch Garret J, Stevens DB.** Slipped Capital Femoral Epiphysis. Treatment by Pinning In Situ. Clin Orthp 1987; 221:260-266
14. **Morrissi, Raymond T.** Principles of In Situ Fixation in Chronic Slipped Capital Femoral Epiphysis. Instructional Course Lectures A.A.O.S. 1989; 39:257-262
15. **Orofino Caesar, Innis JJ, Lowrey CW.** Slipped Capital Femoral Epiphysis in Negroes. A Study of Ninety-Five Cases. J Bone and Joint Surg 1960; 42-A (6):1079-1083
16. **Swiontkowski MF.** Slipped Capital Fermoral Epiphysis - An Historical Review. Contemp Orthop 1984; 8(4):61-75
17. **Rennie AM.** The Inheritance of Slipped Upper Femoral Epiphysis. J Bone and Joint Surg 1982; 64:B-180-184
18. **Wilson PD, Jacobs B, Schecter L.** Slipped Capital Femoral Epiphysis. An End-Result Study. J Bone and Joint Surg 1965; 47-A (6):1128-1145

Medicina Deportiva
Sports Medicine

Perfil Antropométrico y Fisiológico de Atletas Puertorriqueños Especialistas en Carreras Pedestres de Media y Larga Distancia

Miguel A. Rivera, Ph.D. Edgar Lopategui, M.A.[1] Anita Rivera Brown, M.S.

Resumen: Los propósitos de este informe investigativo fueron: 1) revisar la literatura relacionada con los fáctores antropométricos, metabólicos, cardiorespiratorios y neuromusculares asociados con una ejecutoria sobresaliente en carreras pedestres de larga duración (CPLD), 2) como dato ilustrativo describir una serie de características antropométricas, de composición corporal, cardiorespiratorias, metabólicas, y neuromusculares de especialistas puertorriqueños en CPLD de ambos sexos (hombres n=3 y mujeres n=3), y 3) efectuar comparaciones con sus iguales de diferentes países del mundo reportados en la literatura. El grupo de sujetos consistió de ganadores de campeonatos universitarios, nacionales, internacionales, y de eventos locales en las distancias de 1500 m hasta 42 km. Los datos obtenidos se encontraron dentro de la magnitud demostrada por corredores de clasificación élite internacional, excepto en las variables flexibilidad de la parte posterior del muslo/espalda baja y lagartijas efectuadas en un minuto, donde se detectaron notables deficiencias.

La carrera pedestre (CP) se ha practicado en forma organizada desde la Edad Homérica en la Antigua Grecia.[1] Actualmente, la carrera pedestre de larga distancia (CPLD) es una actividad deportiva recreativa muy popular. Esta actividad es también utilizada como un método terapéutico en programas de control del estrés y programas de ejercicios para la prevención y/o rehabilitación de condiciones asociadas con el sedentarismo.[2]

Caminar vs. Correr. La acción de caminar y la de correr comprènden una serie de movimientos cíclicos efectuados por las piernas y los brazos causando una progresión horizontal traslatoria del cuerpo humano.[3, 4] Durante ésta acción ambas piernas se alternan en ofrecer soporte y propulsión al cuerpo humano. La diferencia principal entre caminar y correr estriba en que durante la acción de caminar, un pie siempre esta en contacto con la superficie, mientras que al correr el contacto con la superficie se pierde temporalmente.[5, 6] Durante la acción de caminar y correr la función de una pierna siempre se encuentra en un marcado contraste con la acción de la otra pierna. El comienzo de la acción cíclica de una pierna es el final de la acción de la otra.

La Mecánica de la Carrera Pedestre. Dado la diferencia entre caminar y correr, mecánicamente esta última actividad se divide en dos fases: la fase de apoyo y la fase sin apoyo. Estas dos fases se cumplen para cada pierna. En la fase de apoyo observamos que el cuerpo humano se sostiene alternando los pies, sin que exista un apoyo simultáneo sobre éstos. Esta fase consta de las siguientes subdivisiones: 1) contacto del pie con el suelo, 2) sostén de la masa corporal por el pie de apoyo en el plano anterior, cardinal y posterior, y 3) despegue del pie de apoyo. Una vez se observa el despegue del pie de apoyo ocurre la pérdida de contacto de ambos pies con la superficie, inciando la fase sin apoyo. La segunda fase sin apoyo consta de las siguientes sub-divisiones: 1) oscilación posterior y anterior del pie de despegue, y 2) descenso del pie hasta el contacto con la superficie, en donde comienza una nueva fase de apoyo.[6] La progresión de la CP ocurre mediante saltos y ocasiona que a lo largo del trayecto de ésta el centro de gravedad del cuerpo humano describa una curva sinusoide.[5]

Acción de los Brazos Durante la Carrera. Contrario a la creencia popular la CPLD ejercita y desarrolla los músculos de la extremidad superior, particularmente los músculos extensores del brazo. Estos músculos son reclutados durante la oscilación de los brazos en dirección contraria a su respectiva pierna.[7] Otras funciones que cumplen los brazos durante la CP incluyen: mantener el ángulo de inclinación delantero del tronco, asistir en la acción propulsora de las piernas para levantar el cuerpo del suelo, ayudar a mantener una velocidad horizontal constante, suministrar la mayoría de los torques internos necesarios a lo largo del eje vertical del tronco para colocar las piernas en sus patrones alternados de postura y oscilación, reducir los movimientos laterales del centro de gravedad del cuerpo lo que reduce así las oscilaciones verticales de este, y contrabalancear la tracción descentralizadora de las piernas con una consecuente reducción en el costo energético de la carrera.[5, 7]

Clasificación Técnica de la Carrera Pedestre. La modalidad deportiva del atletismo clasifica técnicamente la CPLD como aquellas que abarcan las distancias de

Unidad de Fisiología del Ejercicio, Centro de Salud Deportiva y Ciencias del Ejercicio, Albergue Olímpico y Recinto de Ciencias Médicas, Universidad de Puerto Rico.

[1]*Universidad Interamericana, Recinto Metropolitano, División de Educación, Departamento de Educación Física, Río Piedras, Puerto Rico*

Unidad de Fisiología del Ejercicio, Centro de Salud Deportiva y Ciencias del Ejercicio, Albergue Olímpico, Box 2004 Salinas, Puerto Rico 00751

3, 5, 10, y 42 km (maratón). Además, se incluyen las caminatas de 20 y 50 km. Actualmente, existe la participación femenina y masculina en todas estas distancias.

Diversos investigadores han clasificado la CP conforme a sus características técnicas y a los sistemas energéticos predominantes durante su ejecutoria. Matveyev[8] ha catalogado la CPLD como una actividad de tolerancia que requiere de locomociones cíclicas mono-estructuradas. Bompa[9] en su clasificación deportiva con base en destrezas, describe la CP como una actividad cíclica que requiere el desarrollo de una alta velocidad de traslación, lo cual depende del refinamiento de movimientos cíclicos y de la capacidad para tolerar la fatiga. Dal Monte[10] clasifica la CP de una duración mayor a los cuatro minutos como una actividad de naturaleza aeróbica en donde un porcentaje promedio del total de la masa muscular es activada y los requisitos de fortaleza muscular no son muy elevados. Bowers & Fox[11] por su parte clasifican la CP según su duración y vía metabólica principal. La CP de una duración mayor de 3 minutos depende principalmente de las oxidaciones del catabolismo aeróbico para su abastecimiento energético (ATP). Por ejemplo, la proporción del suministro energético para la CP del maratón (42 km) consiste en 95% de fuentes metabólicas oxidativas y 5% de fuentes no oxidativas.

Consumo Máximo de Oxígeno. Uno de los factores fisiológicos de importancia para una ejecutoria sobresaliente en la CPLD es el consumo máximo de oxígeno ($\dot{V}0_2$máx) relativo a la masa corporal [ml/kg · min][12] el $\dot{V}O_2$máx es el volumen de oxígeno que puede ser transportado y utilizado durante ejercicio máximo al nivel del mar. Se ha sugerido que el $\dot{V}O_2$máx por sí solo no explica la variabilidad individual en la ejecutoria de la CPLD, especialmente en aquellos con $\dot{V}O_2$máx alto y parecido.[13] El $\dot{V}O_2$máx es también utilizado como un indicador de la máxima tolerancia cardiorespiratoria. Esto es debido a que la CPLD impone una inmensa demanda en la función del sistema pulmonar, el sistema cardiocirculatorio, y el sistema enzimático encargado de la respiración celular vía procesos oxidativos.[14, 15] Estudios ecocardiográficos han demostrado que los atletas especialistas en CPLD demuestran un mayor volumen diastólico y la tendencia a un mayor espesor de la pared ventricular izquierda que no atletas.[16] Otros estudios han indicado que los atletas especialistas en estos eventos poseen la capacidad para utilizar hasta aproximadamente 92% de su máximo gasto cardíaco por períodos de hasta 2.5 horas y 95% de su máximo volumen de eyección sistólica durante condiciones de competición.[13]

Economía Metabólica del Corredor. El concepto de la economía metabólica del corredor se refiere al consumo de oxígeno relativo a la masa corporal ($\dot{V}O_2$ml/kg·min) durante una CP de intensidad submáxima (17, 18). Un bajo nivel de $\dot{V}O_2$ relativo a la masa corporal, dado la condición anterior discutida, es indicativo de una buena economía. El ser metabólicamente económico durante la CP evita un gasto innecesario de energía, lo cual puede facilitar el mantenimiento de una velocidad dada por una mayor tiempo o un aumento en la velocidad de traslación a un gasto energético dado. Tanto en niños como en adultos esta variable ha sido también identificada como una de importancia para una ejecutoria sobresaliente en la CPLD.[19] La magnitud de los valores para esta variable es sumamente diversa entre individuos incluyendo corredores élite de larga distancia.

Diversas investigaciones en el campo de la biomecánica han coincidido en identificar una serie de factores externos que afectan la economía metabólica durante la CPLD. Algunas de estas variables son: el peso de la zapatilla, la composición de la suela media de la zapatilla, la velocidad del viento, el tipo de superficie y el grado de inclinación del terreno sobre el cual se corre.[20] Otras variables que pueden afectar la economía metabólica durante la CP y que dependen en gran manera de las características morfofuncionales del corredor son las siguientes: largo y frecuencia de zancadas, el grado de la oscilación vertical del centro de gravedad, la pronación del pie, el grado de inclinación del tronco, la fuerza generada en la fase del despegue, el grado de flexión plantar al despegue, el grado de la extensión de la rodilla al despegue, la velocidad de la flexión plantar, la amplitud de movimiento de los brazos, la fuerza generada dado el componente vertical del terreno, la posición del muslo con respecto a la vertical durante la extensión de la cadera y el índice de impacto que ejerce el pie contra el suelo.[20] Debido a la variabilidad de las características morfofuncionales entre individuos, aquellas variables biomecánicas que representan un patrón de movimiento metabólicamente económico para un corredor no siempre representarán patrones económicos en otros.

Otras Variables Fisiológicas de Importancia en la CPLD

Utilización Fraccionada del $\dot{V}O_2$máx. Otra variable que afecta el potencial de ejecutoria en la CPLD es la capacidad para la utilización fraccionada del $\dot{V}O_2$máx (UF$\dot{V}O_2$máx) por un período de tiempo prolongado.[13]

$$UF\dot{V}O_2\text{máx} = \frac{\dot{V}O_2 \text{ durante carrera pedestre (ml/kg min)}}{\dot{V}O_2 \text{ máx (ml/kg· min)}} \times 100$$

La UF$\dot{V}O_2$máx refleja el expendio energético relativo al $\dot{V}O_2$máx y las diferencias individuales tanto en la economía metabólica como en el $\dot{V}O_2$máx. Esta variable ha demostrado correlacionar significativamente con ejecutorias a diferentes distancias entre 5 y 42 km.[13]

Nivel del Umbral Anaeróbico. Cuando se estudian individuos que demuestran valores similares de máxima tolerancia cardiorespiratoria, el nivel de umbral anaeróbico (UAn) es considerado un mejor indicador de potencial de ejecutoria en CPLD que el $\dot{V}O_2$más.[13, 21] El UAn es aquella intensidad de ejercicio donde se activa con preferencia la vía metabólica anaeróbica para el suministro energético.[22] Esta preferencia metabólica está asociada con un súbito incremento en la concentración del ácido láctico sanguíneo y un aumento desproporcional en el volumen minuto pulmonar en relación al $\dot{V}O_2$. El nivel del UAn se considera un mejor indicador de potencial de ejecutoria dado que un alto nivel de UAn en relación al $\dot{V}O_2$máx implica la capacidad de ejecutar la CP a una alta intensidad sin que se produzca los disturbios homeostáticos asociados con la acidosis metabólica. Además, el nivel del UAn depende del $\dot{V}O_2$máx, de la economía metabólica del corredor y de la UF$\dot{V}O_2$max.[13]

Utilización de Sustrato. El tipo, cantidad y ritmo de la utilización de los posibles combustibles metabólicos (sustratos) durante la CPLD depende de diversos factores, entre los más importantes se encuentran la intensidad y duración de la CP, el nivel de tolerancia cardiorespiratoria, y las manipulaciones dietéticas.[23] Los sustratos disponibles para la CPLD son los hidratos de carbono, los lípidos, y en un menor grado las proteínas. Estos sustratos (glucógeno y grasas) se encuentran almacenados en el tejido músculoesqueletal y circulan en la sangre (ácidos grasos libres y glucosa). Los sustratos almacenados en el tejido musculoesqueletal (endógenos) son utilizados con mayor eficiencia que aquellos que circulan en la sangre (exógenos). El factor más importante para el especialista en CPLD es el mantenimiento de sus reservas de hidratos de carbono (glucógeno muscular y hepático).

Durante la CP de alta intensidad (paso de compentencia) y una duración mayor de un minuto y menor de 40 minutos el glucógeno es el sustrato de mayor importancia.[23] En este tipo de actividad los ácidos grasos libres contribuyen con aproximadamente el 10% de la energía necesaria. En la CP de alta intensidad y una duración mayor a los 40 minutos y menor a 120 minutos los ácidos grasos libres contribuyen con aproximadamente el 25% de la energía requerida y el glucógeno y la glucosa contribuyen con el restante de la energía. Mientras que en la CP de una duración mayor a los 120 minutos las grasas aumentan su contribución energética, alcanzando aproximadamente 50% de la energía requerida en eventos mayores de cuatro horas. En estos eventos de duración mayor a las dos horas el glucógeno y la glucosa mantienen su función de proveedores principales de energía. El agotamiento prematuro del glucógeno ocasiona una reducción en la intensidad de la CP.[25] Esto se debe a que la utilización de los sustratos exógenos (glucosa y ácidos grasos libres) no es suficientemente rápida para poder cumplir con la demanda energética requerida por la intensidad de la ejecutoria.[23, 25]

El uso de la proteína como sustrato es limitada, ya que ésta tiene que ser hidrolizada en aminoácidos y estos a su vez tienen que ser deaminados. No obstante, diferentes investigaciones[26, 27] han encontrado que la contribución energética de las proteínas fluctúa entre 5-15% de la energía total gastada durante la actividad física de duración prolongada.

Tipo de Fibra Muscular. El tipo de fibra musculoesqueletal predominantemente activada durante la CPLD posee una función de importancia en la ejecutoria en estos eventos.[28] No obstante, si el tipo de fibra musculoesqueletal se considera de forma aislada a los demás factores discutidos con anterioridad, esta variable aparenta ser un pobre predictor de éxito en las CPLD.[29] El tipo de atleta especialista en CPLD se caracteriza por poseer un alto porcentaje de las fibras musculoesqueletales de contracción lenta y metabolismo oxidativo (LO) en sus músculos motores principales. (e.g., cuadriceps).[13, 29, 30] Este mayor predominio de las fibras musculoesqueletales LO permite una eficiente utilización del oxígeno dado la alta capacidad oxidativa de las mitocondrias en dichas fibras. Evidencia de la alta capacidad oxidativa de las fibras musculoesqueletales LO es la marcada concentración de la enzima dehidrogenasa succínica, entre otras. Esta alta actividad enzimática facilita la capacidad de oxidar los ácidos grasos libres y piruvato, economizando así las reservas de glucógeno.[28] Esta ventaja metabólica permite ahorrar las reservas de glucógeno para las postrimerias de la carrera pedestre, posiblemente facilitando la ejecutoria del evento.[13] Además, en la musculatura del especialista en CPLD ocurren adaptaciones enzimáticas inducidas por el ejercicio que producen un aumento en el potencial oxidativo de las fibras musculoesqueletales de contracción rápida y metabolismo oxidativo glucolítico (ROG) y en las fibras de contracción rápida de metabolismo glucolítico (RG).[28] Esta adaptación juega un papel de vital importancia principalmente durante las postrimerías de la CP, donde la fatiga de las fibras musculoesqueletales LO (debido al agotamiento de sus reservas de glucógeno) ocasiona que se recluten las fibras ROG y RG, respectivamente.[24, 28] Por consiguiente, el éxito en las etapas finales de la CPLD dependerá en gran medida de la capacidad para que las fibras de ROG y RG reclutadas en los finales de la carrera puedan funcionar aeróbicamente.[28]

Factores Antropométricos y de Composición Corporal. La masa corporal, talla, masa muscular, somatotipo, peso graso, y las dimensiones del cuerpo han sido estudiadas en especialistas de CPLD.[31, 32, 33, 34] Algunas de éstas características antropométricas y de composición corporal han sido relacionadas con una sobresaliente ejecutoria en la CPLD. Por ejemplo, la masa corporal, el peso graso y las dimensiones del cuerpo son factores importantes en estos eventos ya que se requiere que el atleta ofrezca soporte y transporte a su masa corporal durante un prolongado período de tiempo.

Justificación del Estudio. Este estudio es parte de un proyecto que pretende describir las características antropométricas y fisiológicas del atleta puertorriqueño por especialidad deportiva. La información sobre perfiles fisiológicos y antropométricos de los atletas puertorriqueños que participan en la CPLD es muy limitada. La literatura presenta un solo reporte del $\dot{V}O_2$máx de un grupo de puertorriqueños especialistas en estos eventos.[35] Entendemos que la ausencia de información relacionada con las características antropométricas y fisiológicas del atleta puertorriqueño nos dificultan la evaluación objetiva de su forma deportiva, la prestación de servicios clínicos y técnicos. Dado esta problemática, los propósitos de este informe investigativo fueron: 1) revisar la literatura relacionada con los factores antropométricos, metabólicos, cardiorespiratorios y neuromusculares asociados con una ejecutoria sobresaliente en la CPLD, 2) como dato ilustrativo describir una serie de características antropométricas, de composición corporal, cardiorespiratorias, metabólicas, y neuromusculares de especialistas puertorriqueños en la CPLD de ambos sexos, y 3) efectuar comparaciones con sus iguales de diferentes países del mundo reportados en la literatura.

Materiales y Métodos

Sujetos. Seis (6) especialistas en CPLD (mujeres n=3 y hombres n=3) fueron evaluados en la Unidad de Fisiología del Ejercicio del Centro de Salud Deportiva y

Ciencias del Ejercicio en el Albergue Olímpico. En este grupo de atletas se encuentran ganadores de campeonatos universitarios, nacionales, internacionales, y de eventos locales en las distancias de 1500 m hasta 42 km. Luego de informar y obtener el consentimiento de cada uno de los sujetos se procedió a determinar el perfil de aptitud física relacionada con la salud y una serie de variables antropométricas de composición corporal y fisiológicas asociadas con el éxito en la CPLD. Al momento de estos atletas ser evaluados eran considerados los mejores del país en sus respectivos eventos.

Procedimientos

Composición Corporal. El porcentaje de grasa corporal (PGC) fue estimado de la densidad corporal de acuerdo a la ecuación de Siri.[36] La densidad corporal fue estimada utilizando panículos cutáneos mediante la ecuación de Pollock, Schmidt y Jackson.[37] Los panículos cutaneos fueron determinados utilizando un calibrador de metal (Lange). En el grupo femenino se determinó el espesor de los panículo del triceps braquial, suprailíaco, y musculo medial anterior. Mientras que en el grupo masculino se evaluó el panículo del triceps braquial, subescapular y el pecho. La masa corporal activa (MCA) o peso libre de grasa fue calculada restando el peso graso del peso corporal. El índice de sustancia activa (ISA), el cual representa la cantidad de masa corporal activa relativa a la talla, fue calculado de acuerdo a Tittel y Wuscherk[38] según la siguiente ecuación:

$$\text{ISA g}\cdot\text{cm}^3 = (\text{MCA g} \times 100) / \text{Talla}^3 \text{ cm.}$$

La circunferencia muscular del brazo (CMB) y el área muscular del brazo (AMB) fueron determinadas utilizando el espesor del panículo cutáneo del triceps (PCT) y la circunferencia del brazo (CB) de acuerdo a las siguientes ecuaciones según descritas por Caldarone, Leglise, Giampietro y Berlutti:[39]

$$\text{CMB cm} = \text{CB} - \pi\text{PCT}$$
$$\text{AMB cm}^2 = \text{CMB}^2 / 4\pi$$

Somatotipo. Las medidas requeridas para la determinación del somatotipo (SOM) antropométrico de Heath-Carter[40] fueron obtenidas de acuerdo al procedimiento descrito por Carter.[41]

Función Cardiovascular en Reposo. La frecuencia cardíaca y la presión arterial fueron determinadas en reposo en la posición supina y de pie utilizando un electrocardiógrafo (Marquette Case 12) y un esfignomanómetro de barra, respectivamente.

Función Cardiorespiratoria y Metabólica Durante el Ejercicio Ergométrico. El procedimiento ergométrico (PE) Astrand[42] para banda sinfín fue utilizado como el estímulo para inducir respuestas cardiorespiratorias y metabólicas en el grupo masculino y femenino. El grupo masculino completó un período de calentamiento de 10 minutos de duración a 7.40 $km\ h^{-1}$ y 2.5% de elevación. Una vez iniciado el décimo minuto se aumentó la velocidad de la banda sinfín a 15 $km.h^{-1}$ y 5% de elevación. A partir de este momento la velocidad se mantuvo constante. Cada tercer minuto la elevación de la banda sinfín fue aumentada en 3% hasta que el sujeto optara por no continuar. Dos de las féminas completaron un período de calentamiento de 10 minutos de duración a 6.3% $km{\cdot}h^{-1}$ y 2.5% de elevación. Una vez inciado el décimo minuto se aumento la velocidad de la banda sinfín a 12.6 $km{\cdot}h^{-1}$ y 5% de elevación. La velocidad se mantuvo constante y cada tercer minuto la elevación de la banda sinfín fue aumentada en 3% hasta finalizar la prueba. La tercera fémina fue evaluada mediante el PE Bruce para banda sinfín.[43]

La respuesta cardíaca fue continuamente observada y obtenida de un electrocardiógrafo computarizado (Marquette Case 12) durante los últimos 10 segundos de cada minuto del PE y hasta el quinto minuto en la fase de recuperación. La estimación de la percepción del esfuerzo fue obtenida durante los últimos 10 segundos de cada minuto durante el PE, utilizando la escala Borg.[14] Los datos metabólicos y respiratorios fueron obtenidos mediante espirometría de circuito abierto utilizando un carro metabólico AMETEK. Este sistema computadorizado incluye una turbina para determinar el flujo de aire, un analizador de oxígeno (0_2) y un analizador de bióxido de carbono (CO_2). La colección de aire expirado se efectuo utilizando una válvula respiratoria de dos vías de baja resistencia unida a un soporte de cabeza. Los analizadores de 0_2 y CO_2 fueron calibrados antes de cada PE mediante el uso de gases certificados de concentración conocida. El acoplamiento de la turbina ventilatoria, analizador de 0_2 y $C0_2$, al computador del carro metabólico nos permitió obtener en períodos de cada 15 segundos los cálculos de: ventilación pulmonar ($\dot{V}_E$), frecuencia ventilatoria (f), producción de $C0_2$ ($\dot{V}C0^2$), consumo de oxígeno ($\dot{V}0_2$), y razón de intercambio respiratorio (R). Los criterios utilizados para establecer el alcance del $\dot{V}0_2$máx fueron aquellos comunmente citados en la literatura (45), a saber: 1) un máximo de frecuencia cardíaca $\pm$ 10 latidos de la estimación de la máxima frecuencia cardíaca ajustado a la edad, 2) $R > 1.00$, y 3) una estabilización del $VO_2 \leq 2.0$ ml/kg.min al aumentarse la intensidad del esfuerzo requerido. Todos los sujetos recibieron un estímulo verbal vigoroso durante el PE con el objetivo de motivarlos a ejercitarse a niveles máximos.

Además, con el propósito de determinar el nivel sanguíneo de ácido láctico, se obtuvo 1 cc de sangre de la vena mediana cubital previo al inicio del PE y cinco minutos depués de finalizado el mismo. Ambas muestras de sangre se obtuvieron con el sujeto supino y sin estancación. La determinación de los niveles de lactato en las muestras obtenidas se efectuó en un analizador YSI modelo 23L. Dado consideraciones relacionadas con el proceso evaluativo de los sujetos se obtuvo la muestra de sangre de todo el grupo masculino y de una integrante del grupo femenino.

Economía Metabólica. La economía metabólica fue estimada del $V0_2$ obtenido durante la fase de calentamiento del PE. Los valores representativos del $\dot{V}0_2$ en esta etapa de estado metabólico estable fueron obtenidas durante el noveno minuto del PE para permitir al sujeto alcanzar un "verdadero" estado metabólico estable.

Reconocemos que este procedimiento puede representar una limitación de este estudio. Esto es debido a que otras investigaciones han determinado la economía metabólica del corredor a velocidades fluctuantes entre 202 $m{\cdot}min^{-1}$ y 268 $m{\cdot}min^{-1}$ y sin costo metabólico asociado con el componente vertical.[46] Sin embargo efectuamos el procedimiento anteriormente descrito con el propósito de comparar nuestros sujetos entre sí. Limita-

ciones de tiempo y disponibilidad de los sujetos impidieron efectuar la determinación de la economía metabólica de acuerdo a lo prevalente en la literatura. Los autores consideraron la medición del $\dot{V}0_2$máx como el factor prioritario en esta investigación.

UF$\dot{V}O_2$máx. Esta variable fue determinada utilizando el $\dot{V}0_2$ representativo de la economía metabólica y el $\dot{V}0_2$máx de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$UF\dot{V}O_2\text{máx} = \frac{\dot{V}O_2 \text{ durante carrera pedestre (ml/kg·min)}}{\dot{V}O_2\text{máx (ml/kg·min)}} \times 100$$

Umbral Anaeróbico (UAn). La determinación del UAn ventilatorio se efectuó identificando el $\dot{V}0_2$ en el cual la ventilación pulmonar ($\dot{V}E$) cesó su aumento linear con respecto al aumento en $\dot{V}0_2$.[21, 22] Esta determinación fue corroborada utilizando uno o más de los siguientes criterios, mediante la identificación de la intensidad del ejercicio en la cual ocurrió: 1) un aumento progresivo de la concentración fraccionada de 0_2 en el aire expirado (FEO_2), 2) un aumento abrupto en la razón del intercambio de gas respiratorio (R), 3) un aumento sistemático del equivalente ventilatorio de 0_2 ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$), sin un aumento paralelo en el equivalente ventilatorio de $C0_2$ ($\dot{V}E/\dot{V}C0_2$), 4) el inicio de un aumento no lineal en el $\dot{V}C0_2$.[21, 22] El cumplimiento de dos o más criterios se observó en todos los sujetos. El UAn se expresó como un porcentaje del $\dot{V}0_2$máx.

Función Neuromuscular. El torque sumo (TS) potencia y tolerancia local de los músculos flexores y extensores de la rodilla de ambas piernas fue determinado utilizando un dinamómetro isocinético computarizado Cybex 340 y los procedimientos descritos en el manual de dicho instrumento.[47] Los sujetos fueron acomodados en la silla ajustable del sistema Cybex 340 en una posición donde la articulación de la cadera se encontraba a 90º. Luego se procedió a estabilizar el muslo utilizando una correa de velcro. El eje de rotación del dinamómetro isocinético Cybex 340 fue alineado con el eje anatómico de rotación de la rodilla. El brazo de palanca del dinamómetro se aseguró mediante una correa de velcro justamente próximo al maléolo del tobillo según las directrices en el manual del usuario de la Cybex 340. La acción de flexión y extensión asociada con la rodilla se efectuó a 60º y 240º $.s^{-1}$ a través de una amplitud de movimiento de 90º. Cada sujeto efectuó 4 repeticiones de calentamiento en cada velocidad, previo a tres contracciones concéntricas de esfuerzo máximo a 60º$.s^{-1}$ y veinte contracciones a 240º$.s^{-1}$. Todas las mediciones se efectuaron comenzando con la articulación de la rodilla en flexión total.

La flexibilidad de la parte posterior del muslo y la espalda baja fue medida utilizado la prueba "sentado y estirar" de acuerdo a los procedimientos descritos por la AAHPERD.[48] Además, se efectuaron pruebas para determinar los niveles de fuerza/tolerancia local de la musculatura abdominal y la musculatura de la cintura escapular y brazos, mediante la prueba de sentadillas (sit ups) y lagartijas (push ups), respectivamente. El máximo número de sentadillas y lagartijas efectuadas en un minuto fue utilizado como el valor representativo de estas variables.

Análisis de Datos. Dado el reducido número de sujetos en esta investigación descriptiva se optó por presentar los datos obtenidos de cada sujeto en cada una de las variables. Además, los sujetos fueron agrupados por sexo, para los cuales se calculó la media ± desviación estándar de cada una de las variables y cada uno de los componentes del SOM. Los procedimientos utilizados para el análisis del SOM fueron aquellos descritos por Carter, Ross, Duquet & Aubry.[49]

Resultados Ilustrativos y Discusión

Variables Antropométricas. La tabla I muestra los valores para cada sujeto y la media ± desviación estándar por grupo en cada una de las variables antropométricas, de composición corporal y el somatotipo. Los datos de edad, masa corporal (MC) y talla demostrados por ambos grupos puertorriqueños fueron muy similares al promedio demostrado por la clase elite internacional de especialistas en CPLD.[31] Los promedios de estos últimos son los siguientes: 1) hombres 28.5 años, 60.5 kg y 173.5 cm; 2) mujeres 27.7 años, 50.8 kg y 166.4 cm. La talla no se considera un factor determinante para el éxito en la CPLD debido a la gran amplitud de valores demostrados por los especialistas élites internacionales.[12]

Tabla I

Variables Antropométricas, de Composición Corporal y Somatotipo

	Grupo Femenino					Grupo Masculino				
	F1	F2	F3	Media	De	M1	M2	M3	Media	De
Edad (años)	28	29	21	26.0	4.4	21	32	29	27.3	5.7
Masa Corporal (kg)	44.2	54.7	48.1	49.0	5.3	62.0	57.3	56.8	58.7	2.7
Talla (cm)	156.2	163.2	155.0	158.1	4.4	181.6	174.0	170.2	175.3	5.8
Grasa Corporal (%)	14.0	13.2	16.3	14.5	1.6	5.5	5.8	5.8	5.7	0.2
$\sum$ 4 panículos (mm)	36.0	36.0	44.0	38.7	4.6	23.0	20.0	23.0	22.0	1.7
Masa corporal activa (kg)	38.1	47.4	40.2	41.9	4.9	58.6	54.2	53.5	55.4	2.8
Indice de sustancia activa ($g \cdot cm^{-1}$)	0.997	1.092	1.080	1.056	0.1	0.979	1.029	1.084	1.031	0.6
Circunferencia muscular del brazo (cm)	21.0	25.1	20.6	22.2	2.5	26.4	26.7	26.0	26.4	0.4
Area muscular del brazo (cm^2)	35.1	50.1	33.9	39.7	9.0	55.6	56.8	54.0	55.5	1.4
Razón cintura/cadera	0.83	0.78	0.78	0.80	0.01	0.86	0.83	0.85	0.85	0.01
Somatotipo										
Endomorfia	2.5	2.7	3.4	2.9	0.5	1.7	1.3	2.0	1.7	0.4
Mesomorfia	3.2	3.7	3.5	3.5	0.3	2.5	3.0	3.5	3.0	0.5
Ectomorfia	3.8	2.9	2.6	3.1	0.6	5.0	4.5	3.8	4.4	0.6
Distancia somatotípica actitudinal	0.9	0.4	0.7	0.6	0.3	0.8	0.4	0.8	0.7	0.2

Comparaciones de la talla de corredores de un nivel superior de ejecutoria vs aquellos de nivel inferior de ejecutoria no han demostrado diferencias entre grupos. Por el contrario, se ha comprobado que la MC puede afectar negativamente la ejecutoria en la CPLD.[12] Aunque la literatura no identifica un nivel idóneo de MC para el/la especialista en estos eventos, los corredores de un nivel superior de ejecutoria han demostrado un menor nivel de MC que los de un nivel inferior de ejecutoria. La diferencia principal en la MC de los especialistas en CPLD ha sido asociada con un mayor depósito de tejido graso en los corredores de nivel de rendimiento inferior.

Composición Corporal. El PGC del grupo femenino en este estudio fue 14.5% y el de los varones 5.7%. Este es un hallazgo esperado ya que la literatura indica que el promedio de la diferencia en PGC entre grupos de atletas de diferentes sexos es aproximadamente 40%.[31] Varios estudios han evidenciado que los especialistas en CPLD independientemente de su sexo, se caracterizan por poseer un bajo PGC al ser comparados con atletas especialistas en eventos que no requieren el soporte y/o transporte de su propia MC.[31, 33] Entre todos los atletas especialistas en eventos de tolerancia, los especialistas en CPLD demuestran los niveles más bajos de PGC. Informes han indicado diferentes PGC para atletas femeninas de acuerdo a su nivel de ejecutoria (50:1) 1) novicias en CPLD, 18.0 ± 2.9%; 2) experimentadas en CPLD, 16.3 ± 1.4%; y 3) corredoras elite, 15.3 ± 8.1%. Los grupos masculinos élite especialistas en CPLD han demostrado consistentemente un PGC que fluctúa entre 2.7 y 8%.[33] Teóricamente, un bajo PGC es necesario para una eficiente ejecutoria en CPLD. Esto es debido a que un exceso de tejido graso aumenta el costo energético necesario para trasladar vertical y horizontalmente la MC durante la carrera pedestre.[15] Además, se considera que el bajo PGC permite un gradiente más efectivo para la rápida transferencia y eliminación del calor metabólico producido durante el ejercicio de alta intensidad.[51] Un bajo nivel de PGC esta asociado principalmente a la predisposición genética para esta caracterísica y secundariamente al entrenamiento típico requerido por la CPLD. Dicho entrenamiento consiste de carreras pedestres equivalentes a un total superior a los 130 km semanales.[12]

La MCA de ambos de nuestros grupos fue también similar a lo reportado en la literatura. La MCA representa el peso libre de grasa. Este resultado no sorprende dado la gran semejanza en MC y PGC previamente identificada entre nuestros sujetos y los reseñados en la literatura. Cabe señalar que las dos variables utilizadas para la estimación de la MCA son la MC y el PGC, por ende la gran similitud en esta variable. Es conocido que la variable de MCA presenta marcadas diferencias entre atletas de diferentes especialidades. Valores informados para esta variable en atletas masculinos fluctúan entre 48 kg en jinetes hasta 113 kg en un campeón olímpico en lanzamiento del disco.[11] Los grupos femeninos también demuestran la misma tendencia donde las especialistas en eventos de lanzamientos poseen los valores más altos y las especialistas en CPLD los más bajos. Dado que la CPLD requiere el transporte constante de la MC, un alto contenido de MCA afecta negativamente el desempeño en este tipo de evento. Al igual que la grasa corporal, la MCA contribuye al total de la MC. Los especialistas masculinos en CPLD demuestran valores entre 50 y 60 kg de MCA y las femeninas entre 40 y 50 kg.[11] Si estudiamos la MCA relativo a la MC (MCA/MC) observamos que los atletas especialistas en CPLD demuestran los valores más altos y los especialistas en eventos de lanzamientos y fortaleza muscular los más bajos. Esto implica que los especialistas en CPLD poseen un bajo nivel de PGC y de MC.

Somatotipo. La figura 1 presenta una somatocrata con la localización del somatotipo de los sujetos en este estudio, su somatotipo promedio y el de atletas internacionales especialistas en CPLD reportados en la literatura.[34] La media del somatotipo del grupo femenino puertorriqueño ocupó la posición central, mientras que la del grupo masculino se localizó en el área de mesomórficos ectomorfo. Los somatotipos del grupo internacional femenino y masculino demostraron características mesomorfas-ectomorfas. Se ha descrito que mientras mayor sea el nivel de ejecutoria de un atleta mayor será el parecido de su somatotipo con sus iguales.[34]

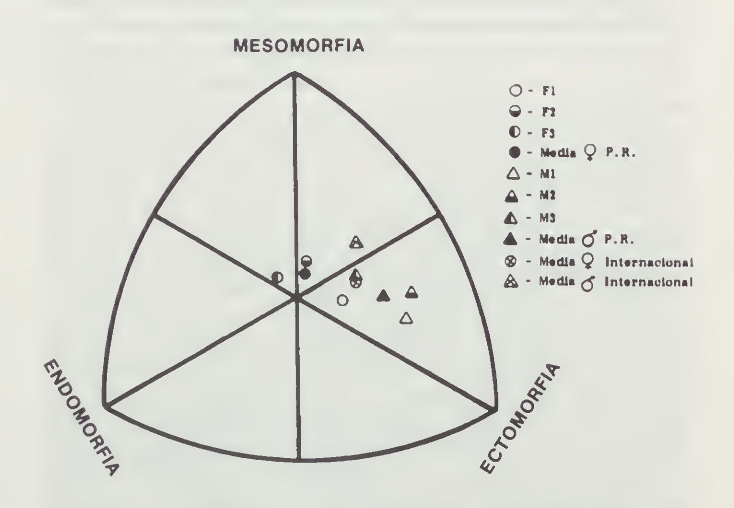


Ilustración 1. Somatocarta de somatotipos medios de corredores puertorriqueños en este estudio e internacionales reportados en la literatura (34).

Función Cardiorespiratoria y Metabólica. La media ± desviación estándar de las variables asociadas con la función cardiorespiratoria se encuentran resumidas en la tabla II. La frecuencia cardíaca en reposo (FCr) supino observada en ambos grupos de corredores puertorriqueños fue de la misma magnitud que la demostrada por otros especialistas internacionales en CPLD,[14] mientras que la FCr del grupo masculino fue 12% más baja que la del grupo femenino. Los datos reportados para especialistas en CPLD demuestran que estos exhiben una FCr entre 15 y 25 latidos. min^{-1} menor que aquella de la población general. Esta marcada reducción en la FCr e inclusive durante el ejercicio de intensidad submáxima se conoce comúnmente como bradicardia atlética o inducida por el entrenamiento. Posiblemente la causa de este fenómeno esta asociada a un aumento en la descarga parasimpática al nódulo sinoatrial mediante un aumento en el tono vagal y una reducción en la actividad simpática del sistema nervioso central.[52] Otra teoría plantea que un aumento en el volumen de eyección sistólica posible-

Tabla II

Variables de Función Cardiorespiratoria y Metabólica

	Grupo Femenino					Grupo Masculino				
	F1	F2	F3	Media	De	M1	M2	M3	Media	De
Frecuencia cardíaca reposo (latidos·min⁻¹)	56	48	54	52.7	4.2	58	57	36	47.0	11.0
Frecuencia cardíaca máxima (latidos·min⁻¹)	184	169	191	181.3	11.2	191	175	188	187.7	8.5
Frecuencia cardíaca recuperación 2do. minuto (latidos.min⁻¹)	178	139	127	148.0	26.7	137	129	134	133.3	4.0
$\dot{V}0_2$máx (l·min⁻¹)	2.9	3.5	2.9	3.1	0.3	5.1	4.7	4.4	4.7	0.3
$\dot{V}0_2$máx (ml/kg·min)	64.9	63.8	61.1	63.3	2.0	81.9	82.5	78.0	80.8	2.5
$\dot{V}0_2$máx (ml/kg·min)	75.3	73.6	73.1	74.0	1.2	86.7	87.3	82.8	85.6	2.4
Ventilación máxima (l·min⁻¹)	91.5	135.0	107.3	111.3	22.0	180.2	151.6	136.6	156.1	22.1
Umbral anaeróbico ventilatorio (% $\dot{V}0_2$máx)	89.0	85.0	87.0	87.0	2.0	80.0	72.5	84.0	78.8	5.8
Razón del intercambio respiratorio (R)	1.14	1.08	1.18	1.13	0.1	1.23	1.04	1.20	1.16	0.1
Lactato 5 minutos post (mM)		9.4				9.1	10.5	9.9	9.8	0.7
Duración máxima (min:seg)	14:0	16:0	13:30*			20:0	17:0	17:0	18:0	1.7

*=protocolo Bruce

mente cause una disminución en la actividad neural aferente al miocardio a través de un mecanismo de retroalimentación, causando así la reducción en la FCr.[53]

La máxima frecuencia cardíaca (FCmáx) demostrada por ambos grupos evidenció una diferencia de 4% en favor del grupo maculino. La información prevaleciente en la literatura plantea que las diferencias en FCmáx asociadas al sexo flutúan de muy poca a ninguna.[54] En este estudio la magnitud de la FCmáx fue similar a la demostrada por corredores de clasificación elite de edad similar a nuestro grupo.[50] Si comparamos el dato de FCmáx de nuestros sujetos con aquellos de 25 a 29 años reportados en la literatura encontramos que éstos últimos demuestran una FCmáx de 185 y 183 latidos · minuto^{-1} para hombres y mujeres, respectivamente.[55] Comúnmente en individuos sedentarios la FCmáx ajustada a la edad se estima mediante la utilización de la siguiente ecuación: (220-edad); donde 220 es una constante. Este cálculo posee de 10 a 25 latidos·minuto^{-1} de error.[56] Otros investigadores utilizan constantes que fluctuan entre 195 y 205 en un intento por compensar por el nivel de aptitud cardiorespiratoria. Aún en estos casos la variabilidad de la predicción de la FCmáx es de aproximadamente 12 latidos·min^{-1}.[57]

La literatura presenta datos los cuales establecen la ausencia de diferencias entre la población general y especialistas en CPLD de edad similar con respecto a la FCmáx,[56] aunque algunas investigaciones han identificado que los especialistas en eventos de tolerancia demuestran la tendencia a una FCmáx menor que sus iguales de la población general.[58] El mecanismo causante de esta reducción en la FCmáx no es aún del todo claro. Se sospecha que los mecanismos relacionados con este fenómeno son: 1) alteraciones en el sistema nervioso autonómico (simpático y parasimpático); 2) aumento en el volumen de eyección sistólica; y 3) reducción en las catecolaminas circulantes en el torrente sanguíneo.[52, 53]

El promedio del $\dot{V}0_2$ máx absoluto fue 3.1 vs 4.7 L.min^{-1} y relativo a la MC 63.3 vs 80.0 ml/kg.min para el femenino y masculino, respectivamente. Las diferencias porcentuales entre ambos grupos fueron 34.0 y 21.7% para el $V0_2$máx L.min^{-1} y ml/kg.min en favor del grupo masculino. Otros estudios[56, 60] han informado diferencias porcentuales entre sexos de 29.5 y 10.5% para el $V0_2$máx L.min^{-1} y ml/kg.min, respectivamente. La magnitud del $\dot{V}0_2$máx absoluto observado en el grupo masculino esta asociado con diferencias existentes en dimensiones y composición corporal entre hombres y mujeres.[60] Por ejemplo, las mujeres poseen un mayor PGC, un corazón más pequeño, un menor volumen de sangre por unidad de tamaño corporal y una menor concentración de hemoglobina en comparación con los hombres.[60] Sin embargo es común que las mujeres especialistas en CPLD posean capacidades superiores al promedio de la población general femenina, la mayoría de otras atletas femeninas y de poblaciones masculinas sedentarias.[61]

Comunmente, las mujeres de clasificación elite internacional en CPLD demuestran un $\dot{V}0_2$máx >65 ml/kg.min y los hombres >70 ml/kg.min.[12] El $\dot{V}0_2$máx del grupo femenino (63.3 ml/kg·min) en nuestro estudio es considerado alto de acuerdo a los valores informados en la literatura. Se ha sugerido en la literatura que un alto nivel de $\dot{V}0_2$máx en mujeres esta asociado con los años de entrenamiento en CPLD y con una predisposición genética.[50] De acuerdo a informes publicados los altos niveles en $\dot{V}0_2$máx solo son demostrados por atletas de clasificación elite internacional. En base a esta información, entendemos que el grupo femenino en este estudio esta comprendido por corredoras de experiencia y elite. El $\dot{V}0_2$máx de nuestro grupo masculino (80.8 ml/kg·min) se encuentra dentro de la amplitud demostrada por especialistas elite en la carrera de maratón (42 km) y notablemente semejante al de los especialistas de nivel élite en carreras de media distancia hasta 10 km.[13, 31, 59, 62]

Tradicionalmente se ha considerado que para ser un atleta exitoso en la CPLD es requisito poseer un $V0_2$máx >70 ml/kg.min (hombres) y >65 ml/kg·min (mujeres).[12, 13, 31] Sin embargo, se ha informado que en general los corredores élite de media distancia a 10 km poseen un mayor nivel de $\dot{V}0_2$máx (77.8 ml/kg·min) que los maratonistas elite (74.1 ml/kg·min). Estos datos sugieren que un alto $\dot{V}0_2$máx es de mayor importancia para el éxito en eventos de media distancia hasta 10 km que en la carrera del maratón.[13] Otros investigadores han indicado que el $\dot{V}0_2$máx no es un buen índice para pronosticar un ganador cuando compiten atletas con homogeneidad en esta característica.[12, 14] Estos sugieren que la UF$\dot{V}0_2$máx es un mejor indicador. Recientemente se ha señalado que maratonistas exitosos los cuales no demuestran un alto $\dot{V}0_2$máx han exhibido la capacidad de una alta UF$\dot{V}0_2$máx (>85%). El maratonista promedio utiliza entre 75 a 85% de su $\dot{V}0_2$máx. Estos atletas que han demostrado la capacidad de una alta UF$\dot{V}0_2$máx evidencian además una mayor eficiencia metabólica durante pruebas ergométricas submaximales en la banda sinfín.[14] Por lo tanto, el $\dot{V}0_2$máx no es por sí solo el mejor

Tabla III

Variables Asociadas con la Economía Metabólica

Economía de la Carrera @ Sujetos	Grupo Femenino 100.8 m·min⁻¹ F1	F2	F3	Media	De	Grupo Masculino 123.4 m·min⁻¹ M1	M2	M3	Media	De
$\dot{V}0$ ml/kg·min	30.1	32.9	-	31.5	2.0	33.9	41.2	34.3	36.5	4.1
% de $\dot{V}0_2$máx	46.3	51.6	-	49.0	3.7	41.3	49.9	44.0	45.1	4.4
Frecuencia cardiaca (latidos·min⁻¹)	118	127	-	122.5	6.4	109	128	110	115.7	10.7
% de Frecuencia cardíaca máxima	64	75	-	69.5	7.8	57	73	58	62.7	9.0
Percepción del esfuerzo (Escala Borg)	6	7	-	6.5	0.7	7	10	9	8.7	1.5

indicador para predecir el éxito en CPLD debido a que la economía metabólica y la habilidad de ejecutoria por un tiempo prolongado a una intensidad cercana al $\dot{V}0_2$máx es de suma importancia.[12] El UAn de ambos grupos de corredores puertorriqueños (Tabla II) compara favorablemente con los datos que presenta la literatura para esta variable. Los valores de UAn de especialistas internacionales en CPLD fluctuan entre 77 y 85% del $\dot{V}0_2$máx.[63] Es de esperarse que atletas experimentados y bien entrenados demuestren un alto nivel de UAn.

Ambos grupos de sujetos demostraron un alto nivel de $\dot{V}_E$máx. El grupo masculino registró un nivel de $V_E$máx de 156 L.min⁻¹ y el grupo femenino de 111.3 L.min⁻¹. Estos niveles de $\dot{V}_E$máx se encuentran dentro de la amplitud demostrada por fondistas elite internacionales.[14, 32, 50, 64] Estos últimos demuestran valores promedio de $V_E$máx de 110 y 160 L.min⁻¹ para los grupos femeninos y masculinos, respectivamente. Es de esperarse que atletas con un alto $\dot{V}0_2$máx también demuestren un alto nivel de $\dot{V}_E$máx dado que estas dos variables tienen una correlación positiva.[12, 65]

Características de Función Neuromuscular. La Tabla IV presenta los resultados de las variables de función neuromuscular. El TS es el mayor torque generado durante una acción de tipo isocinética (contracción muscular excéntrica o concéntrica), independientemente de su localización en la curva obtenida por la amplitud de movimiento demostrada. El TS es una medida de fortaleza muscular que ha sido relacionada a la composición de fibras musculares y el grado de sincronización neurológica. Debemos señalar el grado de TS demostrado por F2. Los valores de esta atleta fueron marcadamente superiores que sus iguales del sexo femenino y sobre aquellos demostrados por M2 y M3. Posiblemente los niveles de TS demostrados por F2 explican parcialmente el éxito a nivel internacional demostrado por esta atleta en carreras de media distancia. Como dato comparativo, un grupo de estudiantes de la Escuela Intermedia Técnico Deportiva del Albergue Olímpico han demostrado un TS a 60°·seg⁻¹ para la musculatura flexora y extensora de la rodilla de 122 y 77 N·m (masculinos) y 104 y 62 N.m (femenino).[66] Los niveles de TS de atletas no especialistas en CPLD tienden a ser notablemente mayores que el de los especialistas.[59] Se entiende que un alto nivel de TS no es esencial para el exito en la CPLD.

La razón de la musculatura flexora de la rodilla en relación a la extensora a 60°·seg¹ fue entre 63 y 81% para el grupo femenino y entre 52 y 56% para el grupo masculino. La razón flexores/extensores describe el porcentaje de diferencia entre la fortaleza demostrada por los músculos tradicionalmente débiles (flexores) en relación a la fortaleza de los músculos tradicionalmente fuertes (extensores). La literatura muestra que los valores normales de razón flexores/extensores de la rodilla es aproximadamente 63%.[43] Una desviación mayor del 5% en este valor sugiere deficiencias en la fortaleza de la musculatura estabilizadora de la rodilla. Esta razón puede ser considerada un factor de riesgo de lesiones en el área anatómica de la rodilla y los músculos flexores de rodilla y extensores de cadera. Las diferencias bilaterales 60 y 240°·seg⁻¹ tanto en flexión como en extensión fueron más acentuadas en el grupo femenino que en el grupo masculino. Estos últimos demostraron diferencias

Tabla IV

Variables de Función Neuromuscular

	Grupo Femenino F1	F2	F3	Media	De	Grupo Masculino M1	M2	M3	Media	De
Torque Sumo Flexión 60°·seg⁻¹ (N.m)	73	95	63	77.0	16.4	107	98	81	95.3	13.2
Torque Sumo Flexión 60°·seg⁻¹ (N.m)	103	186	100	129.7	48.8	203	179	169	183.7	17.5
Déficit flexión 60°·seg⁻¹ (%)	5	9	14	9.3	4.5	2	4	1	2.3	1.5
Déficit extensión 60°·seg⁻¹ (%)	13	11	31	18.3	11.0	1	0	4	1.7	2.7
Déficit sumo extensión 240·seg⁻¹ (N.m)	42	64	47	51.0	11.5	73	61	60	64.7	7.2
Torque sumo flexión 240·seg⁻¹ (N.m)	68	107	56	77.0	26.7	134	102	99	111.7	19.4
Déficit flexión 240°·seg⁻¹ (%)	25	8	6	13.0	10.4	1	0	7	2.7	3.8
Déficit extensión 240°·seg⁻¹ (%)	8	13	7	9.3	3.2	1	14	13	9.3	7.2
Torque sumo/peso flexión (N·m/kg)	1.65	1.74	1.31	1.57	0.2	1.73	1.71	1.43	1.62	0.2
Torque sumo/peso flexión (N·m/kg)	2.33	3.40	2.08	2.60	0.7	3.27	3.12	2.97	3.12	0.2
Razón de tolerancia flexión (%)	52	86	70	69.3	17.0	63	83	67	71	10.6
Razón de tolerancia extensión (%)	79	82	82	81.0	1.7	76	83	84	81	4.4
Razón flexor/extensor (%)	81	73	63	72.3	9.0	52	54	56	54.0	2.0
Flexibilidad (cm)	26	29	33.3	29.4	3.7	46.0	16.0	19.5	27.2	16.4
Sentadillas (l·minuto⁻¹)	41	-	51	46.0	7.1	49	-	48	48.5	0.7
Lagartijas (l·minuto⁻¹)	26	-	37	31.5	7.8	35	-	32	33.5	2.1

mínimas.

La razón de tolerancia (RT) o índice de fatiga ($240°\cdot seg^{-1}$) de ambos grupos demostró un mayor grado de fatigabilidad en la musculatura flexora que en la extensora. En cuatro de los seis sujetos los flexores de la rodilla demostraron una RT mayor de 20% (valores en la Tabla IV menores de 80%). La RT de la musculatura extensora para ambos grupos fue de 81%. Este valor reflejo la pér-dida de 19% en la capacidad para man-tener el nivel inicial de potencia muscular. Espe-cialistas en CPLD deben demos-trar un alto grado de RT (bajo nivel de fatigabilidad) en su musculatura motora principal.

Flexibilidad. La media del valor de flexibilidad para la musculatura de la parte posterior del muslo y espalda baja del grupo femenino (29.4 cm) y el grupo masculino (27.2 cm) se encontró en la percentila 25 para estudiantes universitarios puertorriqueños.[67] Entendemos que este resultado evidencia deficiencias en estos atletas. Si comparamos un atleta con la población general debemos esperar valores superiores en los primeros aún en aquellas áreas que no sean determinantes en la ejecutoria de su especialidad. Esta expectativa responde a que se espera que el atleta se someta a un programa de entrenamiento con el propósito de mejorar los componentes de aptitud física relacionados con la salud, destrezas motoras y las necesidades específicas de su deporte en particular. En la revisión bibliográfica efectuada se evidenció la ausencia de información sobre esta variable en grupos de especialistas internacionales en CPLD. La flexibilidad no se considera un fáctor determinante en las CPLD, pero sí como una variable de importancia en la aptitud física relacionada a la salud. Un pobre nivel de flexibilidad predispone a lesiones de la región posterior del muslo y espalda baja. La actividad de correr por sí sola no desarrolla este componente. Normalmente en esta variable los grupos femeninos demuestran mayores valores que los masculinos, lo que se pudo apreciar también en nuestros atletas.

Sentadillas y largartijas. Los resultados en la prueba de sentadillas en un minuto efectuados por F1 y F3 las ubican en la percentila 99 para universitarias puertorriqueñas.[67] Los datos obtenidos para M1 y M3 los clasifican sobre la percentila 90 de universitarios puertorriqueños.[67] Entendemos que la fuerza y tolerancia de los musculos abdominales es de suma importancia para la aptitud física relacionada con la salud y la ejecutoria en la CPLD. La musculatura abdominal esta relacionada con la estabilización de la cadera, área que a su vez se relaciona con las estructuras inferiores encargadas de la propulsión durante la CPLD.

En la prueba de lagartijas en un minuto la ejecutoria de F1 y F3 fue clasificada como promedio y bueno, respectivamente. Los datos de M1 y M3 fueron clasificados como promedio y bajo promedio, respectivamente. Esta clasificación fue de acuerdo a las normas de Pollock, Wilmore y Fox para norteamericanos de 20-29 años.[68] Entendemos que este resultado también evidencia deficiencias en estos atletas.

En conclusión, los datos ilustrativos de composición corporal, antropométricos, cardiorespiratorios, metabólicos y neuromusculares de los especialistas puertorriqueños en CPLD reseñados en este informe, demostraron ser muy similares a los de sus iguales reportados en la literatura. Sin embargo los niveles de flexibilidad de la parte posterior del muslo y espalda baja al igual que el nivel de tolerancia de la musculatura de los brazos y los hombros demostraron notables deficiencias.

Summary: The purpose of this study was to: 1) review the literature related to anthropometric, metabolic, cardiorespiratory, and neuromuscular variables associated with a successful performance in long distance running events, 2) as illustrative data, describe the body composition, somatotype, cardiorespiratory, metabolic, and neuromuscular characteristics of Puerto Rican long distance runners (female n=3 and male n=3) to make comparisons with their peers reported in the literature. The subjects were gold medal winners at collegiate, national, and international championships in distances ranging from 1500 m to 42 km. The results were within the range observed for international elite caliber long distance runners, except for the flexibility of the low back and posterior thigh, and strength/endurance of the arms and shoulder girdle musculature (push ups $1\cdot min^{-1}$). In these two variables remarkable low values were observed.

Reconocimiento

Los autores agradecen las sugerencias y revisión crítica del Dr. Walter R. Frontera, Director del Centro de Salud Deportiva y Ciencias del Ejercicio.

References

1. **Sambolín Alsina LF.** Historia de la Educación Física y Deportes. San Germán, Universidad Interamericana, 1979; 4-7
2. **Nieman DC.** The Sports Medicine Fitness Course. California, Bull Publishing Company, 1986; 33:251-254
3. **Luttgens K, Wells KF.** Kinesiology: Scientific Basis of Human Motion, 7th Ed., Philadelphia, Saunders College Publising, 1982; 280-285, 446-463
4. **Gowitzke BA, Milner M.** Scientific Bases of Human Movement, 3rd Ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1988; 43-45
5. **Adrian MJ, Cooper JM.** Biomechanics of Human Movement. Indianapolis, Indiana, Benchmark Press, 1989; 439-466
6. **Schmolinsky G.** Ed: Track and Field. 2nd Ed., German Democratic Republic, Sportverlag Berlin, 1983; 120-122
7. **Hinrichs RN.** Upper extremity function in distance running. In: Cavanagh PR. Eds. Biomechanics of Distance Running, Champaigh, IL, Human Kinetics Books, 1990; 107-133
8. **Matveyev L.** Fundamentals of Sports Training. Moscow, Progress Publishers, 1977; 33-34
9. **Bompa TO.** Theory and Methodology of Training: the Key to Athletic Performance. Iowa, Kendal/Hunt Publishing Company, 1985; 4-9
10. **Dal Monte A.** Classification of sports activities. In: Wieczorek E. Ed. Problems of Sports Medicine and of Sports Training and Coaching: Olympic Solidarity of the International Olympic Committee, 1975
11. **Bowers RW, Fox EL.** Sports Physiology. 3rd Ed., Dubuque, IA, Wm. C. Brown Publishers, 1992; 47-49, 246
12. **Costill DL.** Inside Running: Basics of Sports Physiology. Indianapolis, Benchnark Press, 1986; 2-4, 10-13
13. **Sjodin B, Svedenhag J.** Applied physiology of marathon running. Sports Med 1985; 2:83-99
14. **Pollock ML.** Submaximal and maximal working capacity of elite distance runners. Part 1: Cardiorespiratory aspects. In: Milvy P. Ed. Ann N Y Acad Sci, Vol. 301. The marathon: Physiological, Medical, Epidemiological, and Psychological Studies. New York, The New York Academy of Sciences, 1977; 310-322
15. **Sparling PB.** Physiological determinants of distance running performance. Physician Sportsmed 1984; 12:68-77
16. **Paulsen W, Boughner DR, Ko P, et al.** Left ventricular function in marathon runners: Echocardiographic assessment. J Appl Physiol 1981; 51:881-886
17. **Kearney JT, Van Handel PJ.** Economy: A physiologic perspective. In: Grana WA, Lombardo JA, Sharkey BJ, Stone JA: Eds. Adv Sports Med & Fitness, Vol. 2, Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1989; 57-89
18. **Morgan DW, Martin PE, Krahenbuhl GS.** Factors affecting running economy. Sports Med 1989; 7:310-330
19. **Rowland TW.** Exercise and Children's Health. Illinois, Human Kinctics Books, 1990; 63

20. **Williams KR.** Relationships between distance running biomechanics and running economy. In: Cavanagh PR, Ed. Biomechanics of Distance Running. Champaigh, IL, Human Kinetics Books, 1990; 271-305
21. **Weltman A.** The lactate Threshold and Endurance Performance. In: Grana WA, Lombardo JA, Sharkey BJ, Stone JA, Eds. Adv Sports Med & Fitness, Vol. 2, Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1989; 91-115
22. **Wasserman K.** The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. In: Tavazzi L, di Prampero PE. Adv Cardiol: The Anaerobic Threshold: Physiological and Clinical Significance. Karger, Basel, Vol. 35, 1986; 1-23
23. **Sherman WM, Lamb DR.** Nutrition and prolonged exercise. In: Lamb DR, Murray R. Eds. Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine, Vol. 1, Prolonged Exercise. Indiana, Benchmark Press, 1988; 213-280
24. **Mahler DA, Loke J.** The physiology of marathon running. Physician Sportsmed 1985; 13:85-97
25. **Gollnick PD.** Energy metabolism and prolonged exercise. In: Lamb DR, Murray R. Eds. Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine, Vol. 1 Prolonged Exercise. Indiana, Benchmark Press, 1988; 1-42
26. **Goodman MN.** Amino acid and protein metabolism. In: Horton ES, Terjung RL. Eds. Exercise, nutrition, and energy metabolism. New York, Macmillan, 1988; 89-99
27. **Lemon PWR.** Protein and exercise: Update 1987. Med Sci Sports Exerc 1987; 19(Suppl):474-484
28. **Saltin B, Henriksson J, Nygaard E, Anderson P.** Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. In: Milvy P. Ed. Ann NY Acad Sci, Vol. 301., The Marathon: Physiological, Medical, Epidemiological, and Psychological Studies. New York, The New York Academy of Sciences, 1977; 3-44
29. **Fink WJ, Costill DL, Pollock ML.** Submaximal and maximal working capacity of elite distance runners. Part II. Muscle fiber composition and enzyme activities. In: Milvy, P. Ed. Ann N Y Acad Sci, Vol. 301., The Marathon: Physiological, Medical, Epidemiological, and psychological studies. New York, the New York Academy of Sciences, 1977; 323-327
30. **Enoka RM.** Neuromechanical Basis of Kinesiology. Illinois, Human Kinetics Books, 1990; 123
31. **Butts NK.** Profiles of elite athletes: physical and physiological characteristics. In: Butts NK, Ed. the Elite Athlete. Spectrum Publications, Inc., 1985; 183-207
32. **Wells CL, Hecht LH, Krahenbuhl GS.** Physical characteristics and oxygen utilization of male and female marathon runners. Res Quart Exer and Sport 1981; 52:281-285
33. **Pollock ML, Gettman LR, Jackson A, Ayres J, Ward A, Linnerd AC.** Body composition of elite class distance runners. In: Milvy P. Ed. Ann N Y Acad Sci, Vol. 301., The Marathon: Physiological, Medical, Epidemiological, and Psychological Studies. New York, The New York Academy of Science, 1977; 361-370
34. **Carter JEL, Ross WD, Aubry SP, Hebbelink M, Borms J.** Anthropometry of Olympic Athletes. In JEL Carter. Ed. Physical Structure of Olympic Athletes. Pt. I, Montreal Olympic Games Antropological Project. Karger, Basel, 1982; 25-52
35. **Rivera MA, Lao F, Frontera WR.** Brainstem and visual evoked potentials in marathon runners, weight trained and sedentary males. Med Sci Sports Exerc 1985; 17:291
36. **Siri WE.** Body composition from fluid spaces and density analysis of methods. In: Techniques for Measuring Body Composition. Washington. DC, National Academy of Science, 1961; 223:244
37. **Pollock M, Schmidt D, Jackson A.** Measurement of cardiorespiratory fitness and body composition in the clinical setting. Comprenhensive Exer Ther 1980; 6:12-17
38. **Tittel K, Wuscherk H.** Sportanthropometrie. Barth, Leipzig, 1973
39. **Caldarone G, Leglise M, Giampietro M, Berlutti G.** Anthropometric measurement, body composition, biological maturation and growth predictions in young female gymnasts of high agonistic level. J Sports Med 1986; 26:263-273
40. **Heath BH, Carter JEL.** A modified somatotype method. Am J Phys Antropol 1967; 27; 57-74
41. **Carter JEL.** The Health-Carter somatotype method. San Diego, San Diego State University Syllabus Service. 3d Ed., 1980
42. **Saltin B.** P-O Astrand. Maximal oxygen uptake in athletes. J Appl Physiol 1967; 32:353-358
43. **Doan AE, Peterson DR, Blackman JR, Bruce RA.** Myocardial ischemia after maximal exercise in healthy men: a method for detecting potential coronary heart disease. Am Heart J 1965; 69:11-21
44. **Borg GA.** Pychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982; 14:377-381
45. **Thoden JS.** Testing aerobic power. In: MacDougall JD, Wenger HA, Green H. Eds. Physiological Testing of the High-Performance Athlete. 2nd Ed., Champaign, Illinois, Human Kinetics, 1991; 107-173
46. **Daniels J, Krahenburhl G, Foster C, Gilbert J, Daniels J.** Aerobic responses of female distance runners to submaximal and maximal exercise. In: Milvy P. Ed. Ann N Y Acad Sci, Vol. 301, The Marathon: Physiological, Medical, Epidemiological, and Psychological Studies. New York, The New York Academy of Sciences, 1977; 729
47. Cybex 340 System User's Manual. Cybex a division of Lumex. Ronkonkoma, New York, 1990; 49
48. AAHPERD. Health related physical fitness test manual, American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance. Reston, Virginia, 1980
49. **Carter JEL, Ross WD, Duquet W, Aubry SP.** Advances in Somatotype methodology and analysis. Yearbook of Phys Anthropol, 1983; 25:193-213
50. **Christensen CL, Ruhling RO.** Physiological characteristics of novice and experienced women marathon runners. Br J Sport Med 1983; 17:166-171
51. **MacArdle WD, Katch FI, Katch VL.** Exercise Physiology : Energy Nutrition, and Human Performance. 2nd Ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1986; 516
52. **Smith ML, Hudson DL, Graitzer AM, Raven PB.** Exercise training bradycardia: the role of autonomic balance. Med Sci Sports Exer 1989; 21:40-44
53. **Rost R.** Athletics and the Heart. Chicago, Year Book Medical Pub., 1987; 50
54. **Shefield LT, Malouf JA, Sawyer, et al.** Maximal heart rate and treadmill performance of healthy women in relation to age. Circulation 1978; 57:79-84
55. **Karpman VF.** Cardiovascular System and Physical Exercise. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1987; 153
56. **Froelicher VF.** Exercise and the Heart: Clinical Concepts. 2nd Ed., Chicago, Year Book Medical Pub., 1987; 90-94
57. **Sharkey BJ.** Physiology of Fitness. 3rd Ed. Illinois, Human Kinetics Books 1990; 170
58. **Wilmore JH.** Training for Sport and Activity: The Physiological Basis of Conditioning Process. 2nd Ed., Boston, Allyn and Bacon, Inc., 1982; 60, 150
59. **Ready AE.** Physiological characteristics of male and female middle distance runners. Can J Sport Med 1984; 9:70-77
60. **Puhl JL.** Women and endurance some factors influencing performance. In: Drinkwater BL. Ed. Female Endurance Athletes. Champaingn, Illinois, Human Kinetics, 1986; 50
61. **Wilmore JH, Brown CH.** Physiological profiles of women distance runners. Med Sci Sports 1974; 6:178-181
62. **Pollock ML, Jackson AS, Pate RR.** Discriminant Analysis of physiological differences between good and elite distance runners. Res Quart Exercise and Sport 1980; 51:521-532
63. **Withers RT, Sherman WM, Miller JM, Costill DL.** Specificity of the anaerobic threshold in endurance trained cyclists and runners. Eur J Appl Physiol 1982; 42:93-104
64. **Cunningham LN.** Relationship of running economy, ventilatory threshold, and maximal oxygen consumption to running performance in high school females. Res Quart Exer and Sport 1990; 61:369-374
65. **Pardy RL, Hussain SNA, Macklem PT.** The ventilatory pump in exercise. In: Loke J. Ed. Clinics in Chest Medicine. Vol. 5, Exercise: Physiological and Clinical Applications. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1984; 35:49
66. **Miranda M, Rivera MA, Frontera WR.** Knee extensores and flexors isokinetic muscle strength in adolescents athletes: Gender related differences. Second International Olympic Committee Congress on Sport Sciences Abstracts 1991; 265
67. **Rivera MA.** Normas para la evaluación de los niveles de aptitud física de estudiantes universitarios puertorriqueños. Bol Asoc Med P Rico 1986; 78:380-385
68. **Pollock ML, Wilmore JH, Fox SM.** Health and fitness through physical activity. New York, John Wiley & Sons 1978; 109

Medicina - Arte e Historia
Medicine - Art and History

Numismática e Iconografía de la Peste Bubónica

Jorge Bonilla Colón, MD, FACS

Resumen: **La peste bubónica ha sido conocida siempre como la más grande, más mortal e invencible de todas las epidemias. Este trabajo hace un recorrido breve entre los más relevantes brotes de peste bubónica recogidos por la historia. Se enfatiza su impacto en el comportamiento humano, en las creencias religiosas y en el desarrollo de las artes en cuyas manifestaciones ha dejado su huella para la posteridad.**

Se declararon en personas de uno y otro sexo tumores, bien en las ingles o en las axilas. Los unos se ponían gordos como una patata ordinaria, los otros como un huevo, los demás de diferentes gorduras. Al poco tiempo aquellos tumores se extendían por todo el cuerpo y la enfermedad se hacía mortal. Muchos otros síntomas podían manifestarse: manchas negras o azules aparecían en los brazos, en las caderas y en las demás partes del cuerpo; unas grandes y espaciadas, otras pequeñas y abundantes, y lo mismo que los tumores, eran una señal segura de muerte".

Esta descripción que parece sacada de un libro de clínica médica es una relación de los signos y síntomas de la peste bubónica observados por Boccaccio durante la epidemia que azotó a Florencia en el 1348 y con la cual da comienzo a su inmortal obra El Decamerón.[1]

Entre otras obras literarias que han enfocado el tema de la peste bubónica podemos mencionar la novela del también italiano Alessandro Manzoni (1785-1873) Los Novios. Los últimos capítulos de esta novela nos describen, con lujo de detalles la epidemia de peste de Milán de 1630 cuando este ducado era aún parte del imperio español.[2]

Albert Camus, ensayista, novelista y dramaturgo francés nacido en Argelia (1913-1960) describe gráficamente en su novela "La Peste" una epidemia de peste en la ciudad de Orán en la década de los 40.[3] Por ésta y otras obras literarias fue laureado con el premio Nobel de literatura en 1957. Así como en la literatura la peste ha sido inspiración de otros artistas como pintores, arquitectos, escultores y medallistas.

Renate Burgess, conservadora de las colecciones de arte del Instituto Wellcome para la Historia de la Medicina nos describe algunas de las más renombradas obras pictóricas inspiradas en la peste.[4] En una de éstas, La Peste en Ashdod por el francés Nicolás Poussin (1593-1665), se encuentra en El Louvre. El pintor se inspira en la descripción de una epidemia de peste que afectó a los filisteos unos 1200 años A.C. y que se narra en el Viejo Testamento. (I Samuel 4, 5). Nos informa la narración que en la guerra entre israelitas y filisteos, los últimos fueron los vencedores y se llevaron consigo el Arca de la Alianza. La colocaron junto a su ídolo Dagón en su templo de Ashdod. Al día siguiente la estatua de Dagón se encontró caída de su pedestal y hecha pedazos. Se desencadenó además una terrible epidemia de peste. Los habitantes de Ashdod culparon al Arca de la Alianza e hicieron que la sacaran de la ciudad. Se la llevaron entonces a Gath y allí surgió también la peste, lo mismo en Ekron y en otros lugares adonde se llevaba. Se convencieron los filisteos que esto era un castigo divino del Dios de Israel y decidieron devolver el Arca a sus legítimos dueños - los israelitas.

En el cuadro pintado por Poussin se puede observar al ídolo caído en pedazos detrás de las columnas y entre estas el Arca de los israelitas. Muchas de las personas aún no afectadas por la peste se tapan la boca y la nariz sugiriendo asco y repulsión. (Fig. 1)



Figura 1

De los brotes de peste bubónica de la antiguedad sobresale el ocurrido en tiempos del emperador Justiniano en el 543 A.D., a la caída del imperio romano y el comienzo de la Edad Media. A pesar de que Roma había sido víctima de otros brotes anteriores de epidemias llamadas Peste (una de ellas en las postrimerías del siglo segundo de nuestra era, llamada Peste de Antonino o Peste de Galeno, y otra durante el reinado del emperador Ciprían, 251-266 A.D., llamada Peste Cipriánica se duda que la enfermedad en ambas haya sido

peste bubónica pues no se describe en ninguna de ellas la presencia de los bubones característicos. La Peste de Justiniano por el contrario, por su malignidad (causó la muerte de la mitad de la población de Europa) y por sus caracteres de pandemia (se extendió hasta la India y China) no dejó dudas de que fuera verdadera peste bubónica.[5]

Casi en las postrimerías de la Edad Media surge la pandemia de 1348 que por la gran destrucción que ocasionó hizo que se le diera el nombre de La Muerte Negra o La Gran Pestilencia. En Europa nada más reclamó la vida de 25 millones de personas.[6] Se cree que la pandemia se originó en el Asia Central, donde la peste bubónica es endémica entre los roedores, especialmente las ratas, cuyas pulgas transmiten la enfermedad de un animal a otro.[7]

El intercambio comercial con el Oriente, controlado entonces por navegantes venecianos y genoveses, seguía con frecuencia la ruta a través del Mar Negro. Los mongoles y sarracenos, enemigos de los italianos, batallaban continuamente con aquellos por el control de esas rutas. Se cree que los mongoles y sarracenos, que venían del Oriente ya infectados con la enfermedad, la transmitieron a los italianos, que a su vez la llevaron a Europa entrando por los puertos de Messina, Génova y Venecia. De Italia se extendió rápidamente a toda Europa donde ya vimos que causó la muerte de casi la tercera parte de su población.[8]

Como resultado de las epidemias de peste bubónica, que no respetaban clase sociales ni económicas, los conceptos de moral y conducta fueron olvidados por muchos ciudadanos, que suponiendo la suerte que les esperaba, se dedicaron a disfrutar de los placeres mundanales mientras les llegaba su turno.[9]

Otros en cambio, más piadosos y devotos, aceptaban estas epidemias como castigo de Dios, y para aplacar su ira le hacían promesas, rogativas, procesiones, levantaban altares, iglesias y otras obras de arte intercediendo a Dios, a la Virgen o algún santo protector.[10] La iglesia de Santa María de la Salud en Venecia (Fig. 2-a y 2-b) fue erigida en agradecimiento a la Virgen por su intercesión en una de las epidemias de peste que afectaron a esa ciudad. Además de iglesias se erigieron columnas conmemorativas de la peste con el mismo propósito. (Fig. 3)

La numismática, tan ligada a la escultura, ha contribuido con una interesante colección de piezas relacionadas con la historia de la peste en monedas, medallas y amuletos.



Figura 2-a, 2-b

Son pocas las monedas de la antiguedad relacionadas a la peste. Durante el siglo tercero antes de Cristo se desató en Roma una epidemia de peste que casi acabó con la población. El pueblo invocó a Esculapio, dios de la medicina, a que viniera en su ayuda. Una moneda acuñada en Roma cuando Antonino Pío era emperador (138-161 A.D.) demostraba el momento en que Esculapio encarnado en la serpiente llega a Roma a bordo de una galera y se apresta a desembarcar en la isla del rio Tíber donde ya se le ha erigido un templo. Esa moneda sirvió de modelo para la medalla conmemorativa del XI Congreso Médico Internacional celebrado en Roma en 1894. (Fig. 4)



Figura 3



Figura 4

Es una pena que la Gran Pestilencia de mediados del siglo 14, a pesar de su magnitud y trascendencia, no haya dejado ningún recuerdo numismático.[11] Por el contrario, las epidemias de los siglos 16, 17 y 18 dejaron una rica y variada expresión artística en medallas y amuletos, especialmente en Alemania e Italia.

El cuño de Joachimstal en Bohemia fue famoso en el siglo 16 por sus excelentes trabajos artísticos. La mayoría de las medallas acuñadas allí representan escenas bíblicas, la más frecuente, del Viejo Testamento y del libro de los Números, (21:8-9: "y el Señor le dijo: Haz una serpiente de bronce y elévala para que la vean. Quien

haya sido mordido y la mire vivirá") y en el reverso, del Nuevo Testamento y Juan 3:14-15, la escena de la Crucifixión. En otras en uno o ambos lados la siguiente inscripción en latín o alemán: ('Así como Moisés levantó la serpiente en el desierto, así debe ser elevado el Hijo del Hombre, para que todo el que crea en El, no se pierda, sino que viva para siempre") (Figs. 5-a y 5-b).



Figura 5-a **Figura 5-b**

Las medallas religiosas relacionadas con la peste eran usadas muchas veces colgadas al cuello a manera de amuleto o talismán. Se esperaba de ellas protección contra la enfermedad. Su uso se remonta a períodos anteriores al cristianismo cuando eran de uso común por los paganos. El cristianismo las adoptó con el mismo propósito representando en ellas las figuras de Dios, de la Virgen y de diferentes santos de devoción.[12]

En el siglo 12 tomaron auge las peregrinaciones a diferentes santuarios de Europa y Tierra Santa. Surgió entonces la costumbre de hacer medallas de metal como recuerdo de la visita a esos lugares. El uso de las medallas se incrementó y la técnica de fabricación mejoró grandemente durante el renacimiento, produciéndose entonces medallas más artísticas y de metales más valiosos como el oro y la plata.

La medalla de San Benito, el padre de las órdenes monásticas, fue una muy usada contra la peste (Fig. 6-a). En el anverso aparece la figura del monje en su hábito, de frente, sosteniendo en su mano derecha una cruz al lado de la cual se lee Crux S. Patris Benedicti (La Cruz del Santo Padre Benito). En su mano izquierda el libro de la orden benedictina. Debajo de la .nscripción se observa un cáliz a la izquierda y un cuervo a la derecha, símbolos del sacerdocio y de la vida ermitaña respectivamente. A los pies del monje aparece la inscripción Ex SM CASINO y la fecha 1880. En los bordes laterales las palabras en latín: Ejus in Obitu Nostro Praesentia Muniamur-En Nuestra Muerte Seamos Fortificados por su Presencia.

El reverso de esta medalla (Fig. 6-b) constituye lo que se conoce como el escudo de San Benito. Consiste de una cruz en cuya barra vertical se leen las letras CSSML, iniciales de "Crux Sacra Sit MihiLux (La Cruz Sagrada sea mi Luz), en la barra horizontal NDSMD, o Non Draco Sit Mihi Dux (No sea el Dragón mi Guía). En los bordes laterales las iniciales de otros lemas latinos. Arriba la palabra PAX.

Esta medalla se acuñó por primera vez en 1880 para conmemorar el 1400 aniversario del nacimiento de San



Figura 6-a **Figura 6-b**

Benito en Norcia, Italia. Los derechos de fabricación le eran reservados exclusivamente al monasterio de Monte Cassino, Italia que fue destruído durante la segunda guerra mundial. Se le conceden a esta medalla grandes indulgencias y de ahí su popularidad.[13]

Además del escudo Benedictino aparece en muchas de estas medallas contra la peste lo que se conoce como la bendición de Zacarías en forma de escudo (Fig. 7). Al papa Zacarías o al obispo Zacarías de Jerusalén se le atribuye esta plegaria para ser usada en tiempos de peste.[14]



Figura 7

La bendición de Zacarías, como la de San Benito, aparece con frecuencia en las cruces de Ulrico, así como en los peniques o monedas de San Benito. Estas últimas son monedas o medallas consagradas procedentes de diferentes monasterios benedictinos, principalmente de Baviera y acuñadas, la mayoría, durante los siglos 17, 18. (Figs. 8-a y 8-b)

Las cruces de Ulrico (Fig. 9-a y 9-b) surgieron en la ciudad de Augsburgo, Baviera. Durante un ataque a la ciudad el obispo Ulrico mobilizó a la población. Las fuerzas invasoras los tenían ya casi derrotados cuando apareció en el ciclo un ángel y le hizo entrega a Ulrico de una cruz. Esto dio fuerza y ánimo a los defensores de la ciudad y así pudieron vencer al enemigo.[15]

La historia de San Sebastián es muy interesante. Nació en el sur de Francia en el siglo tercero de nuestra era, de padres ricos y nobles, lo que le facilitó el comando de una compañía de la Guardia Pretoriana. Esto le permitía estar cerca del emperador Diocleciano (284-305 A.D.). Convertido al cristianismo no perdía oportunidad de convertir a otros a su fé. No tardó Diocleciano en enterarse y llamó a Sebastián pidiéndole que abjurase sus creencias cristianas, cosa que Sebastián rechazó. El emperador ordenó entonces las muertes de Sebastián con



Figura 8-a



Figura 8-b



Figura 9-a **Figura 9-b**

flechas y amarrado a un poste para que todos pudieran ver. Esta escena ha sido recogida por innumerables artistas-pintores, escultores, medallistas, etc. (Figs. 10, 11 y 12) Dejado por muerto el cuerpo del mártir, aún vivo, fue recogido por amigos que curaron sus heridas. Ya restablecido, y a pesar del clamor de sus seguidores para que abandonara a Roma, Sebastián volvió a presentarse a Diocleciano y lo reprochó por su crueldad. Esta vez no se salvó Sebastián pues el emperador ordenó que se llevara al circo donde lo mataron a palos (288 A.D.) Su cuerpo fue lanzado a la Cloaca Máxima de donde fue recuperado por sus amigos y enterrado secretamente en las catacumbas. Sobre el sitio de enterramiento se levanta hoy la iglesia de San Sebastián en Roma. Su devoción como santo protector de la peste no vino a establecerse hasta tarde en el siglo VII y más aún durante el renacimiento en el área de Florencia y centro de Italia.[16]

Desde la antiguedad se han usado las flechas como emblema de enfermedad o peste. Apolo, que también era dios de la medicina, podía traer con sus flechas lo mismo



Figura 10



Figura 11



Figura 12

curación que enfermedad o muerte, así que en la hagiografía cristiana se considera a San Sebastián como la contraparte de Apolo, dios de los paganos. En las múltiples obras de arte en que aparece siempre se observan flechas penetrando su cuerpo o cargadas en su mano.[17]

Del infortunio de La Gran Pestilencia de mediados del siglo 14, surgió la figura de San Roque, santo patrón de los afligidos por la peste. Nació en Montpellier a fines del siglo 13. Quedó huérfano en su adolescencia y heredó grandes riquezas que el distribuía a manos llenas entre los pobres y los enfermos. Atraído a la vida religiosa, abandonó todo y emprendió su peregrinaje a Roma. En el camino, dondequiera que encontrara enfermedad se detenía para prestar sus servicios, con gran amor y devoción, a todo el que lo necesitara. Al llegar a Roma se encontró con una terrible epidemia de peste y por tres años se dedicó a socorrer a los enfermos visitando ciudad tras ciudad. Como era de esperarse, adquirió también la enfermedad y además de la fiebre intensa desarrolló una horrible úlcera o bubón que algunos artistas localizan en el muslo izquierdo y otros en el derecho. Sufrió dolores intensos y para no causar molestias, ayudándose con su bastón, se alejó de la ciudad a morir en el campo. Pero la Providencia lo protegió. Un perrito que se encontró en el camino, iba diariamente a la ciudad y le traía pan. Curó su úlcera y su enfermedad y decidió regresar a Montpellier. Había cambiado tanto que nadie lo reconoció. Fue arrestado como espía y enviado a prisión donde languideció por cinco años hasta morir en 1327 aproximadamente a los 32 años de edad. Al lado de su cadáver se encontró el siguiente escrito: "a todos los afectados por la peste que imploren ayuda por la intercesión de San Roque, el siervo de Dios, serán sanados". El juez que lo condenó, que resultó ser su tío, le rindió honores al morir y toda la ciudad lamentó su muerte.

La pandemia de 1348 extendió la devoción a San Roque pero no fue hasta el siglo 15 que su culto se generalizó. En el 1485 los venecianos, constantemente azotados por la peste, se llevaron los restos de San Roque de Montpellier a Venecia donde le erigieron una iglesia y un museo, La Scuola de San Rocco, que guardan valiosas pinturas y obras de arte a la memoria del Santo.[18] (Figs. 13-a y 13-b)



Figura 13-a **Figura 13-b**

Así que San Roque y San Sebastián constituyen los santos protectores por excelencia contra la peste y así se representan en medallas, amuletos, pinturas, grabados, altares y muchas más expresiones de arte. (Figs. 14 y 15) Pero hay otros santos que también se veneran como intercesores contra la peste. Santa Rosalía (Fig. 16) es venerada en Sicilia y sur de Italia mientras en el norte y en Milán es San Carlo Borromeo el santo de devoción (Fig. 17). El Museo de Arte de Ponce, dentro de su amplia colección, cuenta con valiosas pinturas de estos santos.[19]



Figura 14



Figura 15


Figura 16


Figura 17

Los hermanos mártires Cosme y Damián, santos patrones de la medicina, también ocupan su lugar en la devoción popular contra muchas enfermedades.

Luego de las grandes epidemias que afectaron a Europa durante los siglos 14, 15 y 16 y las cuales acabaron con una gran parte de su población, los artistas comenzaron a representar a la muerte en sus cuadros con todo el horror y destrucción que le caracteriza. Uno de esos cuadros "El Triunfo de la Muerte" del pintor flamenco Peter Brueghel El Viejo (1520-1569) se encuentra en el Museo del Prado.[20] (Fig. 18) El mismo representa el triunfo de la muerte sobre la vida, el exterminio de los seres vivientes, ricos y pobres, por un ejército numeroso de muertes matando a mansalva. Sólo en la esquina inferior derecha podemos ver indicios de vida - una pareja de enamorados que saben que han de morir de un momento a otro, tienen el ánimo de cantar y tocar el laud.


Figura 18

El Fascículo Médico de Johannes de Ketham,[21] libro impreso en Venecia en 1493, nos presenta una interesante ilustración de un médico visitando a un enfermo de peste. Mientras le palpa el pulso con una mano, con la otra se tapa la nariz con una esponja tal vez impregnada en substancia aromáticas. Años más tarde se adoptaron vestimentas especiales para el uso del personal encargado de atender a estos enfermos. (Fig. 19)



Figura 19

En 1665 surgió la peste en Londres y 68,596 habitantes de la ciudad habían muerto antes de un año.[22] Al año siguiente el número de muertes disminuyó considerablemente tal vez debido al Gran Fuego de ese año.

Viena fue atacada seriamente por la peste bubónica en 1679 siendo emperador Leopoldo I del Sacro Imperio Romano. El emperador le prometió a San Esteban una columna de la peste de mármol en vez de la de madera existente. La epidemia no se propagó y Leopoldo cumplió su promesa (Vea Fig. 3) Las Figuras 20-a y 20-b representan la medalla que conmemora el segundo centenario de esa epidemia, acuñada por los empleados de la Casa de Moneda de Viena, agradecidos por no haber sido afectados por la epidemia.



Figura 20-a Figura 20-b

En 1713 siendo emperador Carlos VI, otra terrible epidemia de peste volvió a atacar a Viena y a otras ciudades del imperio como Praga, Hamburgo, etc. El emperador le prometió esta vez a San Esteban erigir una iglesia en acción de gracias. Así surgió la Karlskirche a la memoria de San Carlo Borromeo. También se acuñaron hermosas medallas conmemorativas.[23] (Figs. 21, 22-a y 22-b, 23)

Otra gran epidemia de ese siglo fue la que azotó a Marsella en 1720. Como puerto de entrada a Francia por el Mediterráneo, la ciudad estaba constantemente expuesta a la contaminación por los barcos que allí llegaban del Oriente. Junto a los puertos de Venecia y de Ragusa en el Adriático, fueron los lugares donde por primera vez se implantaron estrictas medidas de cuarentena en la segunda mitad del siglo 14. La palabra proviene de cuarenta que era el número de días que separaba la etapa aguda de la crónica de una enfermedad. La medalla por Gatteaux (Fig. 24) que conmemora una de las epidemias en Marsella ilustra el edificio de cuarentena o lazareto donde la carga de los barcos y los pasajeros debían permanecer hasta que se les permitiera salir. En el borde superior la inscripción "Securitas Pública" y al centro sentada la figura de Higea con el bastón de Esculapio.



Figura 21 Figura 22-a





Figura 22-b Figura 23



Figura 24

La medalla de la figura 25, también de la Casa de Moneda de París, conmemora el fin de la epidemia de peste de 1723 en las provincias del sur de Francia - Provenza, Delfinado, y Languedoc.

La medalla de La Milagrosa (Fig. 26) cuyo diseño se debe a la aparición de la Virgen a una monja francesa es muy popular entre los afligidos por cualquier calamidad.

La peste bubónica casi desapareció durante la segunda mitad del siglo 18 y gran parte del 19. En 1894 apareció en Hong Kong gran puerto del Pacífico. No fue hasta ese año que vino a descubrirse el bacilo causante de la enfermedad. Con el progreso que ya había experimentado la medicina no tardaron en llegar a Hong Kong científicos de varias partes del mundo a estudiar la situación. El japonés Kitasato, discípulo del Instituto Koch de Berlín y el suizo Yersin, discípulo del Instituto Pasteur de París analizando la sangre y los tejidos afectados descubrieron, casi al mismo tiempo, el agente causal, un bacilo corto-gram-negativo, variable en forma y tamaño al cual se le dio el nombre de Pasteurella pestis y también Yersinia pestis en honor a Yersin.[24] La medalla en honor a Yersin demuestra el busto del investigador en el anverso. En el



Figura 25 Figura 26

reverso se lee: Institutos Pasteur Coloniales. En el centro una cruz con microscopio, pulga, rata y mosquito en cada punta y edificio y palma en el centro. (Figs. 27-a y 27-b)



Figura 27-a **Figura 27-b**

La medalla de la Fig. 28-a y b se acuñó para premiar servicios durante la epidemia de Hong Kong. De Hong Kong la peste se propagó a muchas partes del mundo especialmente a la India donde murieron 10,000,000 de personas en los veinte años siguientes.



Figura 28-a **Figura 28-b**

En 1899 la epidemia entró a la ciudad de Nueva York, se cree que desde Sur América, y a San Francisco en el 1890 posiblemente proveniente de Honolulu y Hong Kong.[25] Esta epidemia se prolongó hasta 1905 y murieron de peste 108 personas, principalmente habitantes del barrio chino.

Y Puerto Rico tampoco se libró de la peste bubónica. En los meses de Abril y Mayo de 1912 aparecieron en almacenes de los muelles de San Juan una serie de ratas muertas y empezaron a surgir enfermos con un cuadro clínico sospechoso de peste. Dos años antes Venezuela y su puerto de La Guaira habían sufrido una epidemia de peste bubónica y en vista del intercambio comercial entre los dos puertos se sospechaba que la epidemia había llegado de allá. El 14 de junio murió el primer paciente, cuyo diagnóstico se confirmó bacteriológicamente. Fueron varias docenas los casos reportados y que sucumbieron desde Junio hasta el 14 de Noviembre de ese año cuando se consideró terminada la epidemia.

El Dr. William F. Lippitt (1865-1958), médico norteamericano que se radicó en Puerto Rico después de la guerra hispanoamericana y que en 1912 era Director de Sanidad aplicó los conocimientos y experiencia que había adquirido en otra epidemia de peste en Filipinas en 1901, estando estacionado allí como médico militar. El Dr. Lippitt contó con un equipo de médicos puertorriqueños entre los cuales estaban los Dres. José S. Belaval, Gómez Brioso y López Sicardó ayudados en los laboratorios por los Dres. Santana Nater, Hernández y González Martínez. A la campaña efectiva de saneamiento, cuarentena y desratización implantada por el Dr. Lippitt y su equipo médico, así como a la cooperación del pueblo y del comercio se debió el rápido y efectivo control de esa epidemia, una de las más cortas en la historia según el Dr. Quevedo Báez.[26, 27, 28]

Hoy día que se conoce su tratamiento, la peste bubónica, como amenaza para la salud, ha perdido el pavor que causaba entre la población de antaño. Nos queda, sin embargo, su recuerdo plasmado para las posteridad por medio de la historia y de las artes.

Summary: Bubonic plague has been considered always as the greatest, most lethal and invincible of all epidemics. This paper reviews some of the most outstanding bouts of bubonic plague and their impact on human behavior, religion and art.

Reconocimiento

A los Profesores Juan Nadal y José Ramón Villalón del Departamento de Humanidades del Colegio Universitario Tecnológico de Ponce nuestro agradecimiento por su valiosa ayuda en la traducción del capítulo Pestilentia In Nummis de la referencia número 10.

Al Museo de Arte de Ponce por permitirnos la reproducción de sus valiosas pinturas relacionadas con la peste bubónica.

Bibliografía

1. **Boccaccio J.** El Decamerón, Ed., México, Porrúa, 1984; 4
2. **Manzoni A.** The Betrothed. The Harvard Classics. P.F. Collier & Son Corp., New York 1937
3. **Camus A.** La Peste. Edhasa, Barcelona, 1983.
4. **Burgess R.** Notes on Some Plague Paintings Medical History, 1976; 20:422-428
5. **Ackerknecht EH.** History and Geography of the most important diseases. New York, Hafner, 1972; 10
6. **Hirst LF.** The Conquest of Plague, Oxford at the Clarendon Press, 1953; 25-26
7. **Hirst LF.** The Conquest of Plague, Oxford at the Clarendon Press, 1953; 183-188.
8. **Lyons AS, Petrucelli JR.** Medicine, An Illustrated History, H.N. Abrams, Inc., Publishers, N.Y., 1978; 345-349
9. Boccaccio J. El Decamerón, Ed., Médico, Porrúa, 1984; 4
10. **Holzmair E.** Pestilentia in Nummis: In: Brettauer, J. Medicina in Nummis, Im Selbstverlag, Wien, 1937; 100-101
11. **Holzmair E.** Pestilentia in Nummis: In: Brettauer J. Medicina in Nummis, Im Selbstverlag, Wien, 1937; p. 100
12. Religious Medals, The Use Of. - The Catholic News, Oct. 9, 1915. The Library of Congress.
13. Religious Medals, The Use Of. - The Catholic News, Oct. 9, 1915. The Library of Congress.
14. **Kisch B.** Plague and Coins, Ciba Symposia, Jan., Feb., 1948; 808.
15. **Holzmair E.** Pestilentia in Nummis: In: Brettauer, J. Medicina in Nummis, Im Selbstverlag, Wien, 1937; 115-116
16. **Crawfurd R.** Plague and Pestilence in Literature and Art, Oxford at the Clarendon Press, 1914; 97-99.
17. **Crawfurd R.** Plague and Pestilence in Literature and Art., Oxford at the Clarendon Press, 1914; 99-102
18. **Crawfurd R.** Plague and Pestilence in Literature and Art., Oxford at the Clarendon Press, 1914; 105-107
19. **Held JS, Taylor R, Carder JN.** Museo de Arte de Ponce. Catálogo. Fundación Luis A. Ferré 1984; 100, 106, 116, 246.
20. **Buendía J Rogelio.** El Prado Básico, Silex, Madrid, 1973; 170-171
21. **De Ketham J.** The Fasciculus Medicinae, Facsimile of First (Venetian) Edition. The Classics of Surgery Library. Birmingham, 1988; 126-127
22. **Bettmann OL.** A Pictorial History of Medicine. Charles C. Thomas, Springfield, 1979; 161

23. **Crawfurd R.** Plague and Pestilence in Literature and Art., Oxford at the Clarendon Press, 1914; 197-198.
24. **Hirst LF.** The Conquest of Plague, Oxford at the Clarendon Press, 1953; 106-110
25. **Lipson LG.** Plague in San Francisco in 1900, An of Int Med 1972; 77:303-310
26. **Quevedo Báez M.** Historia de la Medicina y Cirugía de Puerto Rico, Vol. II, Asoc Med de P Rico, 1949; 173-188, 244-247
27. **Arana Soto S.** Catálogo de Médicos de Puerto Rico de Siglos Pasados (con muchos de éste), San Juan PR, 1967; 262-263
28. **Palacín Juan** Nuestros Grandes Maestros. Resp Logia R. Matienzo Cintrón. San Juan, PR 1961; 100

Ilustraciones

Figura 1. La Peste en Ashdod o Peste de los Filisteos. Grabado por S. Picart de la pintura de N. Poussin en El Louvre.

Figura 2-a, 2-b. Iglesia de Santa María de la Salud en Venecia levantada en agradecimiento a la Virgen por su intercesión en la Peste de 1630. La medalla conmemorando el 2do. centenario de esa epidemia, nos presenta a la Virgen de la Salud con el Niño, por un lado y a la iglesia por el reverso.

Figura 3-a. Columna de la Peste en Viena. Voto de agradecimiento a Dios hecho por el emperador Leopoldo I por el fin de la peste de 1679.

Figura 4. Medalla del XI Congreso Médico Internacional en Roma en 1894. Réplica de una moneda del emperador Antonio Pío acuñada en Roma para evocar la epidemia de peste del siglo tercero antes de Cristo.

Figura 5-a. Medalla contra la Peste acuñada en 1539 en Joachimstal, Bohemia. Del Viejo Testamento la serpiente de bronce del libro de los Números.

Figura 5-b. La escena en el Monte Calvario.

Figura 6-a. Medalla oficial de San Benito, padre de las órdenes monásticas y protector contra la peste.

Figura 6-b. Reverso de la anterior. Vea texto.

Figura 7. Medalla alelmana contra la peste que presenta el escudo con la bendición de Zacarías.

Figura 8-a. Medalla contra la peste conla efigie de San Benito.

Figura 8-b. Reverso de las anteriores. La de la derecha conla Virgen de la Monserrate y el monasterio catalán al fondo. (Fotos cortesía Dr. Ira Rezak)

Figura 9-a. Cruz de Ulrico también con la efigie de San Benito, su bendición o escudo a la izquierda y la de Zacarías a la derecha.

Figura 9-b. Reverso de la interior. Batalla de Augsburgo con la escena del Angel entregando la cruz a Ulrico arriba y la ciudad de Augsburgo abajo.

Figura 10. El Martirio de San Sebastián por Sodoma, pintor renacentista italiano (1477-1549). Tal vez la más conocida de las pinturas del santo. (Galería Pitti, Florencia).

Figura 11. San Sebastián por Guido Reni (1575-1642) pintor italiano. (Colección Museo de Arte de Ponce)

Figura 12. Medalla de bronce por A. Ciussi. Obsérvese a San Sebastián amarrado al poste con una flecha atravesando su muslo izquierdo. A la izquierda una persona auxiliando a un enfermo tal vez de peste, y al fondo la ciudad de Florencia con la catedral y su cúpula por Bruneleschi a la derecha.

Figura 13-a. Medalla conmemorativa del quinto centenario del traslado de los restos de San Roque a Venecia. La figura del santo apuntando a su úlcera en el muslo izquierdo y acompañado de su perrito protector.

Figura 13-b. Reverso de la medalla con la fachada del Museo o Scuola de San Rocco en Venecia que guarda, entre otras, pinturas famosas de Tintoretto en memoria de San Roque.

Figura 14. Anverso de una medalla acuñada en Italia en 1856 en el segundo centenario de la epidemia de peste de la ciudad de Frascati con las efigies de San Sebastián y San Roque. Medallista - Luiggi Pasinati. (Foto cortesía Dr. Ralph R. Sonnenschein, Malibu, CA.)

Figura 15. La Virgen con San Luis y San Roque. Pintura a la manera de Félix Chretien, francés del siglo 16. San Luis, quien fue Luis XI rey de Francia, hincado frente a la Virgen y el Niño. San Roque de pie a la derecha. Ambos santos murieron de peste. (Colección Museo de Arte de Ponce).

Figura 16. Santa Rosalía intercediendo por la ciudad de Palermo - Cuadro de Anthony Van Dyck, pintor flamenco (1599-1641). Santa Rosalía, Patrona de Palermo reza en una cueva pidiendo protección por la epidemia de peste que atacó a esa ciudad en 1624. (Colección Museo de Arte de Ponce).

Figura 17. San Carlo Borromeo dando limosnas. Oleo por Pierre Louis Dumesnill, francés (1698-1781) (Colección Museo de Arte de Ponce).

Figura 18. El Triunfo de la Muerte - Cuadro por Peter Brueghel El Viejo (1520-1569) (Colección Museo del Prado).

Figura 19. Medalla acuñada por la Franklin Mint de Estados Unidos que evoca las epidemias de peste y el traje protector usado por los que atendían a los enfermos.

Figura 20-a, 20-b. Los empleados de la Casa de Moneda de Viena sufrieron mucho durante la epidemia de 1679. En 1879 se recordó el suceso con esta medalla en honor a la Santísima Trinidad. La Casa aparece en el reverso.

Figura 21. Fin de la peste de Viena -(1713) Anverso de la medalla conmemorativa con una vista panorámica de la ciudad.

Figura 22-a. Medalla para celebrar el fin de la peste en Praga (1713). Vista de la ciudad.

Figura 22-b. Reverso de la anterior. Alegoría donde vemos al ángel de la muerte con espada en mano siendo detenido por la mano de Dios.

Figura 23. Hamburgo liberada de la Peste (1713). El ángel de la pestilencia riega los vapores venenosos (miasmas) de la peste sobre la ciudad de Hamburgo.

Figura 24. La Peste en Marsella. Medalla por Gatteaux acuñada por la Casa de Moneda de París que conmemora la epidemia de 1720.

Figura 25. La peste se extendió a las provincias del sur de Francia (1723) y esta medalla alegórica por Roettiers evoca el fin de esta epidemia.

Figura 26. Medalla de La Milagrosa. La aparición de la Virgen a una monja francesa el 27 de noviembre de 1830 sirvió para la acuñación de esta medalla que ha gozado siempre de gran popularidad.

Figura 27-a, 27-b. Medalla acuñada por la Monnaire de París y obra de H. Bainjamin, en homenaje a Alexander Yersin descubridor de la causa de la peste bubónica.

Figura 28-a, 28 b. Medalla para premiar servicios durante la epidemia de peste de Hong Kong en 1894. En el anverso un hombre y una mujer auxilian a un enfermo mientras la muerte acecha. (Foto cortesía Dr. Ira Rezak de Stonybrook, N.Y.)

Artículos Especiales
Special Articles

Primeros Hospitales Ecológicos en Gran Bretaña —Aseguran mayor economía y mejor servicio

Ramón-Darío Molinary*

Los menguantes recursos energéticos del planeta y los crecientes costos de la atención hospitalaria han hecho concentrar esfuerzos en reducir estos costes por vía de la economía de energía en los hospitales. Y los británicos, a comienzos del 91, inauguraron en la isla de Wight, próxima a la costa sur de Inglaterra, el primer hospital que utiliza poca energía.

Como señala en su estudio Anne Montague, este nuevo hospital, con brillante revestimiento de acero inoxidable y tuberías pintadas de colores primarios, no se parece en nada a los típicos edificios del Servicio de Sanidad Nacional Británico. Presenta un brusco contraste al compararlo con los precedentes de los siglos XVIII y XIX. Como consecuencia de su diseño se ha logrado reducir el consumo energético en un cincuenta por ciento, lo cual —traducido a cifras— representa un ahorro potencial del 150,000 libras esterlinas (sobre un cuarto de millón de dólares), para un centro nosológico con capacidad para 191 camas que sirve a los 130,000 residentes permanentes de la isla y que ha sustituido a dos antiguos y pequeños hospitales.

El estudio de arquitectos Ahrends Burton & Koralek (ABK), de Londres, constructores del edificio, tomó el diseño del Ministerio de Salud Pública y lo adaptó, incluyendo conceptos básicos de ahorro de energía. Muchos de ellos responden al sentido común: vidrios dobles, eliminación de corrientes de aire, termoaislamiento, y dentro de lo posible (en Puerto Rico esto resultaría más fácil), un mayor consumo de la luz natural. También se han instalado radiadores de calefacción de bajo consumo (en Puerto Rico habría que buscar centrales de acondicionamiento de aire de poco gasto de electricidad); y alumbrado de mínimo consumo.

También se han aprovechado las ventajas de los últimos avances en materia de ahorro energético: el calor procedente de la incineración, los grupos electrógenos, los gases de escape e incluso las aguas sucias de los lavaderos que son recuperadas y almacenadas para re-aprovechamiento, en forma de agua caliente, en grandes tanques situados en el entretecho.

Aunque el exterior del hospital muestra un aspecto ultramoderno, su interior es acogedor y hogareño. Tiene tres pisos, pabellones pequeños con capacidad para seis u ocho camas, con paredes pintadas en suaves tonos color pastel, combinados, que dan una sensación más acogedora. Los colores están agrupados por temas: el mar y la playa (azules y amarillos) en la planta baja; la flora y la fauna (verdes) en el segundo piso; y el renacimienot (terracota y albaricoque) en el tercero, que se continúan en las telas y en el recubrimiento de los suelos. En la planta baja, por ejemplo, el suelo de linóleo tiene un motivo que sugiere un paisaje de mar y playa de arena; y las salas de pediatría están unidas entre sí por ojos de buey, es decir, como esos ventanucos redondos que tienen los camarotes de los barcos. Todas las salas cuentan con un invernadero, donde los pacientes pueden sentarse y contemplar la vista del jardín acuático, evocativo del Lago de Nenúfares, de Monet.

La luz se filtra por todas partes y las del último piso tienen claraboyas de vidrio doble. Las grandes y numerosas ventanas no sólo reducen los gastos de alumbrado; revelan —prácticamente desde todos los ángulos— hermosas vistas del lago o de los numerosos patios interiores decorados con plantas.

Planta Adicional

El St. Mary's es, sobre todo, un hospital concebido para facilitar los servicios que se prestan a los pacientes. Se ha simplificado la labor del personal médico conectando distintos departamentos: los de pacientes externos, accidentados y casos de urgencia, y radiología, por ejemplo. Una planta adicional de servicio, entre el segundo y el tercer piso, facilita el mantenimiento y evita molestías a los pacientes. El St. Mary's también es singular en otros aspectos ya que además de ser el primer hospital británico construido con consciencia sobre la protección del medio ambiente, es también el primero en incorporar las artes en su diseño total e infraestructura. Se ha tenido conciencia de que no sólo hay que curar el cuerpo, sino también el espíritu.

En la entrada principal se ha dispuesto un gigantesco tapiz de brillantes colores y un enorme mural de cerámica cubre la pared de la escalera interna. En el patio del perímetro de recepción hay una escultura acuática, diseñada por alumnos de la Real Escuela de Bellas Artes. A la entrada de la sala de Pediatría hay un mural, pleno de colorido, con escenas de la vida isleña y unos escalones de piedra conducen a la sala de juegos. Los invernaderos de las distintas salas han sido diseñados de modo que sirvan de escenario a poetas, narradores y músicos. El restaurante, compartido por visitantes y personal, se convierte en teatro.

*Casa de Puerto Rico en España, Apartado 8300, 28080 Madrid, España



El director del hospital opina que el ambiente y los decorados desempeñan un papel esencial en el restablecimiento de los enfermos y que en los hospitales de aspecto agradable y acogedor se mejora el ánimo de los pacientes y del personal médico. “Debemos dejar de lado la idea de que al ingresar en un hospital se deja atrás la vida normal. Un entorno agradable donde se trate a la gente como individuos es inmejorable desde cualquier punto de vista”. Y no necesariamente muy caro.

Molino de Viento

El costo del edificio ha sido de 26.5 millones de libras (menos de 50 millones de dólares) y ha sido financiado por la Dirección de Sanidad de Wessex con el respaldo del Ministerio de Salud Pública y de la Comunidad Europea.

El St. Mary’s no es un caso aislado. El segundo hospital de bajo consumo de energía promovido por el Ministerio de Salud ya está en avanzado estado de construcción y se inaugurará en 1992. Se trata del Wansbeck General, cerca de Newcastle-upon-Tyne, y la meta es lograr un ahorro del 65%. Tendrá una capacidad superior a las 300 camas. Aquí sus arquitectos , Powell Moya & Partners, han aprovechado las últimas aplicaciones de la más moderna tecnología e incluso han agregado la instalación de un molino de viento experimental para general electricidad auxiliar.

De seguirse el ejemplo del St. Mary’s y del Wansbeck, se iniciaría una nueva serie de hospitales, construidos sin dañar al medio ambiente, más amenos desde el punto de vista de los pacientes, donde se facilite la tarea del personal médico y paramédico, y que sintonizarán con la lucha ecologista que poco a poco va penetrando en la mentalidad del mundo desarrollado, consciente ya de que en ello va la supervivencia del orbe civilizado.

Si lo tratásemos a usted como tratamos a las bacterias, tampoco usted regresaría.

Porque Safeguard no sólo elimina millones de gérmenes, si no que con su uso diario retarda su regreso hasta por 48 horas.

Así Safeguard, con su ingrediente activo Triclocarban, ha probado ser efectivo eliminando y retardando la reproducción de bacterias. A su vez, Safeguard protege el cuerpo contra el mal olor y contra las bacterias que pueden causar problemas en la piel, tales como: Streptococcus pneumoniae, Corynebacterium diphtheriae, Staphylococcus epidermidis, entre otras.

Safeguard trata mal a las bacterias pero trata a la piel con la suavidad que se merece. Por eso, al momento de recomendar un jabón a sus pacientes, recomiende Safeguard.

Recomiende el jabón que mantiene las bacterias a distancia: Safeguard.



En mayo de 1992, Safeguard recibió este sello de aceptación por su comprobada acción antibacteriana.



For the many faces of mild hypertension



THE MOST WIDELY USED CALCIUM ANTAGONIST AS MONOTHERAPY FOR MILD HYPERTENSION[1]*

- Effective 24-hour control[2]
- Single-agent efficacy
- Well tolerated†
- No adverse effects on total cholesterol, plasma glucose levels, renal function,‡ or serum electrolytes[3-6]



For the many faces of mild hypertension

*The recommended starting dose for Calan SR is 180 mg once daily. Dose titration will be required in some patients to achieve blood pressure control. A lower initial starting dosage of 120 mg/day may be warranted in some patients (eg, the elderly, patients of small stature). Dosages above 240 mg daily should be administered in divided doses. Calan SR should be administered with food.

†Constipation, which is easily managed in most patients, is the most commonly reported side effect of Calan SR.

‡Verapamil should be administered cautiously to patients with impaired renal function.

References: 1. Data on file, Searle. 2. Edmonds D, Würth JP, Baumgart P, et al. Twenty-four-hour monitoring of blood pressure during calcium antagonist therapy. In: Fleckenstein A, Laragh SH, eds. *Hypertension—the Next Decade: Verapamil in Focus*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1987:94-100. 3. Midtbø KA. Effects of long-term verapamil therapy on serum lipids and other metabolic parameters. *Am J Cardiol*. 1990;66:13I-15I. 4. Fagher B, Henningsen N, Hulthén L, et al. Antihypertensive and renal effects of enalapril and slow-release verapamil in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39(suppl 1):S41-S43. 5. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, et al. Cardiovascular effects of verapamil in patients with essential hypertension. *Circulation*. 1987;75:1030-1036. 6. Midtbø K, Lauve O, Hals O. No metabolic side effects of long-term treatment with verapamil in hypertension. *Angiology*. 1988;39:1025-1029.

BRIEF SUMMARY

Contraindications: Severe LV dysfunction (see *Warnings*), hypotension (systolic pressure < 90 mm Hg) or cardiogenic shock, sick sinus syndrome (if no pacemaker is present), 2nd- or 3rd-degree AV block (if no pacemaker is present), atrial flutter/fibrillation with an accessory bypass tract (eg, WPW or LGL syndromes), hypersensitivity to verapamil.

Warnings: Verapamil should be avoided in patients with severe LV dysfunction (eg, ejection fraction < 30%) or moderate to severe symptoms of cardiac failure and in patients with any degree of ventricular dysfunction if they are receiving a beta-blocker. Control milder heart failure with optimum digitalization and/or diuretics before Calan SR is used. Verapamil may occasionally produce hypotension. Elevations of liver enzymes have been reported. Several cases have been demonstrated to be produced by verapamil. Periodic monitoring of liver function in patients on verapamil is prudent. Some patients with paroxysmal and/or chronic atrial flutter/fibrillation and an accessory AV pathway (eg, WPW or LGL syndromes) have developed an increased antegrade conduction across the accessory pathway bypassing the AV node, producing a very rapid ventricular response or ventricular fibrillation after receiving I.V. verapamil (or digitalis). Because of this risk, oral verapamil is contraindicated in such patients. AV block may occur (2nd- and 3rd-degree, 0.8%). Development of marked 1st-degree block or progression to 2nd- or 3rd-degree block requires reduction in dosage or, rarely, discontinuation and institution of appropriate therapy. Sinus bradycardia, 2nd-degree AV block, sinus arrest, pulmonary edema and/or severe hypotension were seen in some critically ill patients with hypertrophic cardiomyopathy who were treated with verapamil.

Precautions: Verapamil should be given cautiously to patients with impaired hepatic function (in severe dysfunction use about 30% of the normal dose) or impaired renal function, and patients should be monitored for abnormal prolongation of the PR interval or other signs of overdosage. Verapamil may decrease neuromuscular transmission in patients with Duchenne's muscular dystrophy and may prolong recovery from the neuromuscular blocking agent vecuronium. It may be necessary to decrease verapamil dosage in patients with attenuated neuromuscular transmission. Combined therapy with beta-adrenergic blockers and verapamil may result in additive negative effects on heart rate, atrioventricular conduction and/or cardiac contractility; there have been reports of excessive bradycardia and AV block, including complete heart block. The risks of such combined therapy may outweigh the benefits. The combination should be used only with caution and close monitoring. Decreased metoprolol and propranolol clearance may occur when either drug is administered concomitantly with verapamil. A variable effect has been seen with combined use of atenolol. Chronic verapamil treatment can increase serum digoxin levels by 50% to 75% during the first week of therapy, which can result in digitalis toxicity. In patients with hepatic cirrhosis, verapamil may reduce total body clearance and extrarenal clearance of digitoxin. The digoxin dose should be reduced when verapamil is given, and the patient carefully monitored. Verapamil will usually have an additive effect in patients receiving blood-pressure-lowering agents. Disopyramide should not be given within 48 hours before or 24 hours after verapamil administration. Concomitant use of flecainide and verapamil may have additive effects on myocardial contractility, AV conduction, and repolarization. Combined verapamil and quinidine therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy should be avoided, since significant hypotension may result. Concomitant use of lithium and verapamil may result in a lowering of serum lithium levels or increased sensitivity to lithium. Patients receiving both drugs must be monitored carefully. Verapamil may increase carbamazepine concentrations during combined use. Rifampin may reduce verapamil bioavailability. Phenobarbital may increase verapamil clearance. Verapamil may increase serum levels of cyclosporin. Verapamil may inhibit the clearance and increase the plasma levels of theophylline. Concomitant use of inhalation anesthetics and calcium antagonists needs careful titration to avoid excessive cardiovascular depression. Verapamil may potentiate the activity of neuromuscular blocking agents (curare-like and depolarizing); dosage reduction may be required. There was no evidence of a carcinogenic potential of verapamil administered to rats for 2 years. A study in rats did not suggest a tumorigenic potential, and verapamil was not mutagenic in the Ames test. Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. This drug should be used during pregnancy, labor, and delivery only if clearly needed. Verapamil is excreted in breast milk; therefore, nursing should be discontinued during verapamil use.

Adverse Reactions: Constipation (7.3%), dizziness (3.3%), nausea (2.7%), hypotension (2.5%), headache (2.2%), edema (1.9%), CHF, pulmonary edema (1.8%), fatigue (1.7%), dyspnea (1.4%), bradycardia: HR < 50/min (1.4%), AV block: total 1°,2°,3° (1.2%), 2° and 3° (0.8%), rash (1.2%), flushing (0.6%), elevated liver enzymes, reversible non-obstructive paralytic ileus. The following reactions, reported in 1.0% or less of patients, occurred under conditions where a causal relationship is uncertain: angina pectoris, atrioventricular dissociation, chest pain, claudication, myocardial infarction, palpitations, purpura (vasculitis), syncope, diarrhea, dry mouth, gastrointestinal distress, gingival hyperplasia, ecchymosis or bruising, cerebrovascular accident, confusion, equilibrium disorders, insomnia, muscle cramps, paresthesia, psychotic symptoms, shakiness, somnolence, arthralgia and rash, exanthema, hair loss, hyperkeratosis, macules, sweating, urticaria, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, blurred vision, gynecomastia, galactorrhea/hyperprolactinemia, increased urination, spotty menstruation, impotence.

4/11/91 • P91CA6277V

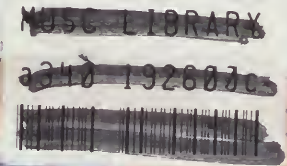
Address medical inquiries to:
G.D. Searle & Co.
Medical & Scientific Information Department
4901 Searle Parkway
Skokie, IL 60077

 A92CA6506T

SEARLE G.D. Searle & Co. Box 5110, Chicago, IL 60680

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

BOLETIN







VOL. 84 • NUM. 4-5
ABRIL-MAYO 1992

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO



Catalogado en Cumulative Index e Index Medicus.
Listed in Cumulative Index and Index Medicus.

OFICINAS ADMINISTRATIVAS

Asociación Médica de Puerto Rico
Ave. Fernández Juncos Núm. 1305 - Apartado 9387
Santurce, Puerto Rico 00908 • (809) 721-6969

SUBSCRIPCIONES Y ANUNCIOS

Asociación Médica de Puerto Rico
Apartado 9387, Santurce, P.R. 00908 • (809) 721-6969

Publicación mensual $40 anuales. El Boletín se distribuye a todos los miembros de la Asociación Médica de Puerto Rico como parte de su cuota anual.
Todo anuncio que se publique en el Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico deberá cumplir con las normas establecidas por la Asociación Médica de Puerto Rico y la Asociación Médica Americana.
La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por los productos o servicios anunciados. La publicación de los mismos no necesariamente implica el endoso de la Asociación Médica de Puerto Rico.
Todo anuncio para ser publicado debe reunir las normas establecidas por la publicación. Todo material debe entregarse listo para la imprenta y con sesenta días con anterioridad a su publicación. La AMPR no se hará responsable por material y/o artículos que no cumplan con estos requisitos.

U.S.A. Advertising Representative
State Medical Journal Advt. Bureau
711 South Blvd. Oak Park, Illinois, 60302

Todo artículo recibido y/o publicado está sujeto a las normas y reglamentos de la Asociación Médica de Puerto Rico. Ningún artículo que haya sido previamente publicado será aceptado para esta publicación. La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por las opiniones expresadas o puntos de vista vertidos por los autores, a menos que esta opinión esté claramente expresada y/o definida dentro del contexto del artículo.

Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico is published monthly for $40.00 per year by Asociación Médica de Puerto Rico. 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. 9387, Santurce, P.R. 00908.
"POSTMASTER" Send address changes to Boletín Asociación Médica de Puerto Rico, 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. Box 9387, Santurce, P.R. 00908

Contenido



FUNDADO 1903



Before prescribing, please see full prescribing information. A brief summary follows.

INDICATIONS AND USAGE

ACCUPRIL is indicated for the treatment of hypertension. It may be used alone or in combination with thiazide diuretics.

In using ACCUPRIL, consideration should be given to the fact that another angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, captopril, has caused agranulocytosis, particularly in patients with renal impairment or collagen vascular disease. Available data are insufficient to show that ACCUPRIL does not have a similar risk (see WARNINGS).

CONTRAINDICATIONS

ACCUPRIL is contraindicated in patients who are hypersensitive to this product and in patients with a history of angioedema related to previous treatment with an ACE inhibitor.

WARNINGS

Angioedema: Angioedema of the face, extremities, lips, tongue, glottis, and larynx has been reported in patients treated with ACE inhibitors and has been seen in 0.1% of patients receiving ACCUPRIL. Angioedema associated with laryngeal edema can be fatal. If laryngeal stridor or angioedema of the face, tongue, or glottis occurs, treatment with ACCUPRIL should be discontinued immediately, the patient treated in accordance with accepted medical care, and carefully observed until the swelling disappears. In instances where swelling is confined to the face and lips, the condition generally resolves without treatment; antihistamines may be useful in relieving symptoms.

Where there is involvement of the tongue, glottis, or larynx likely to cause airway obstruction, emergency therapy including, but not limited to, subcutaneous epinephrine solution 1:1000 (0.3 to 0.5 mL) should be promptly administered (see ADVERSE REACTIONS).

Hypotension: Symptomatic hypotension was rarely seen in uncomplicated hypertensive patients treated with ACCUPRIL but, as with other ACE inhibitors, it is a possible consequence of therapy in salt/volume depleted patients, such as those previously treated with diuretics or dietary salt restriction or who are on dialysis (see PRECAUTIONS, DRUG INTERACTIONS, and ADVERSE REACTIONS). In controlled studies, syncope was observed in 0.4% of patients (N = 3203); this incidence was similar to that observed for captopril (1%) and enalapril (0.8%).

In patients with concomitant congestive heart failure, with or without associated renal insufficiency, ACE inhibitor therapy may cause excessive hypotension, which may be associated with oliguria or azotemia and, rarely, with acute renal failure and death. In such patients, ACCUPRIL therapy should be started at the recommended dose under close medical supervision. These patients should be followed closely for the first 2 weeks of treatment and whenever the dosage of antihypertensive medication is increased (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

If symptomatic hypotension occurs, the patient should be placed in the supine position and, if necessary, normal saline may be administered intravenously. A transient hypotensive response is not a contraindication to further doses; however, lower doses of ACCUPRIL or reduced concomitant diuretic therapy should be considered.

Neutropenia/Agranulocytosis: Another ACE inhibitor, captopril, has been shown to cause agranulocytosis and bone marrow depression rarely in patients with uncomplicated hypertension, but more frequently in patients with renal impairment, especially if they also have a collagen vascular disease such as systemic lupus erythematosus or scleroderma. Agranulocytosis did occur during ACCUPRIL treatment in one patient with a history of neutropenia during previous captopril therapy. Available data from clinical trials of ACCUPRIL are insufficient to show that, in patients without prior reactions to other ACE inhibitors, ACCUPRIL does not cause agranulocytosis at similar rates. As with other ACE inhibitors, periodic monitoring of white blood cell counts in patients with collagen vascular disease and/or renal disease should be considered.

Fetal/Neonatal morbidity and mortality: ACE inhibitors, including ACCUPRIL, can cause fetal and neonatal morbidity and mortality when administered to pregnant women.

When ACE inhibitors have been used during the second and third trimesters of pregnancy, there have been reports of hypotension, renal failure, skull hypoplasia, and death. Oligohydramnios has also been reported, presumably resulting from decreased fetal renal function; oligohydramnios has been associated with fetal limb contractures, craniofacial deformities, hypoplastic lung development, and intrauterine growth retardation.

Prematurity and patent ductus arteriosus have been reported, although it is not clear whether these occurrences were due to the ACE-inhibitor exposure or to the mother's underlying disease. It is not known whether exposure limited to the first trimester can adversely affect fetal outcome.

A patient who becomes pregnant while taking ACE inhibitors, or who takes ACE inhibitors when already pregnant, should be apprised of the potential hazard to her fetus. If she continues to receive ACE inhibitors during the second or third trimester of pregnancy, frequent ultrasound examinations should be performed to look for oligohydramnios. When oligohydramnios is found, ACE inhibitors should generally be discontinued.

Infants with histories of in utero exposure to ACE inhibitors should be closely observed for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. If oliguria occurs, attention should be directed toward support of blood pressure and renal perfusion. Hemodialysis and peritoneal dialysis have little effect on the elimination of quinapril and quinaprilat.

No fetotoxic or teratogenic effects were observed in rats at quinapril doses as high as 300 mg/kg/day (180 and 30 times the maximum daily human dose when based on mg/kg and mg/m², respectively), despite maternal toxicity at 150 mg/kg/day. Tested later in gestation and during lactation, reduced offspring body weight was seen at ≥25 mg/kg/day, and changes in renal histology (juxtaglomerular cell hypertrophy, tubular/pelvic dilation, glomerulosclerosis) were observed both in dams and offspring treated with 150 mg/kg/day. Quinapril was not teratogenic in the rabbit; however, as noted with other ACE inhibitors, maternal toxicity and embryotoxicity were seen in some rabbits at quinapril doses as low as 0.5 mg/kg/day (one time the recommended human dose) and 1.0 mg/kg/day, respectively.

PRECAUTIONS

General

Impaired renal function: As a consequence of inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system, changes in renal function may be anticipated in susceptible individuals. In patients with severe heart failure whose renal function may depend on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, treatment with ACE inhibitors, including ACCUPRIL, may be associated with oliguria and/or progressive azotemia and rarely acute renal failure and/or death.

In clinical studies in hypertensive patients with unilateral or bilateral renal artery stenosis, increases in blood urea nitrogen and serum creatinine have been observed in some patients following ACE inhibitor therapy. These increases were almost always reversible upon discontinuation of the ACE inhibitor and/or diuretic therapy. In such patients, renal function should be monitored during the first few weeks of therapy.

Some hypertensive patients with no apparent preexisting renal vascular disease have developed increases in blood urea and serum creatinine, usually minor and transient, especially when ACCUPRIL has been given concomitantly with a diuretic. This is more likely to occur in patients with preexisting renal impairment. Dosage reduction and/or discontinuation of any diuretic and/or ACCUPRIL may be required.

Evaluation of hypertensive patients should always include assessment of renal function (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Hyperkalemia and potassium-sparing diuretics: In clinical trials, hyperkalemia (serum potassium ≥5.8 mmol/L) occurred in approximately 2% of patients receiving ACCUPRIL. In most cases, elevated serum potassium levels were isolated values which resolved despite continued therapy. Less than 0.1% of patients discontinued therapy due to hyperkalemia. Risk factors for the development of hyperkalemia include renal insufficiency, diabetes mellitus, and the concomitant use of potassium-sparing diuretics, potassium supplements, and/or potassium-containing salt substitutes, which should be used cautiously, if at all, with ACCUPRIL (see PRECAUTIONS, Drug Interactions).

Surgery/anesthesia: In patients undergoing major surgery or during anesthesia with agents that produce hypotension, ACCUPRIL will block angiotensin II formation secondary to compensatory renin release. If hypotension occurs and is considered to be due to this mechanism, it can be corrected by volume expansion.

Information for Patients

Angioedema: Angioedema, including laryngeal edema, can occur with treatment with ACE inhibitors, especially following the first dose. Patients should be so advised and told to report immediately any signs or symptoms suggesting angioedema (swelling of face, extremities, eyes, lips, tongue, difficulty in swallowing or breathing) and to stop taking the drug until they have consulted with their physician (see WARNINGS).

Symptomatic hypotension: Patients should be cautioned that lightheadedness can occur, especially during the first few days of ACCUPRIL therapy, and that it should be reported to a physician. If actual syncope occurs, patients should be told to not take the drug until they have consulted with their physician (see WARNINGS).

All patients should be cautioned that inadequate fluid intake or excessive perspiration, diarrhea, or vomiting can lead to an excessive fall in blood pressure because of reduction in fluid volume, with the same consequences of lightheadedness and possible syncope.

Patients planning to undergo any surgery and/or anesthesia should be told to inform their physician that they are taking an ACE inhibitor.

Hyperkalemia: Patients should be told not to use potassium supplements or salt substitutes containing potassium without consulting their physician (see PRECAUTIONS).

Accupril® (Quinapril Hydrochloride Tablets)

Neutropenia: Patients should be told to report promptly any indication of infection (eg, sore throat, fever) which could be a sign of neutropenia.

NOTE: As with many other drugs, certain advice to patients being treated with ACCUPRIL is warranted. This information is intended to aid in the safe and effective use of this medication. It is not a disclosure of all possible adverse or intended effects.

Drug Interactions

Concomitant diuretic therapy: As with other ACE inhibitors, patients on diuretics, especially those on recently instituted diuretic therapy, may occasionally experience an excessive reduction of blood pressure after initiation of therapy with ACCUPRIL. The possibility of hypotensive effects with ACCUPRIL may be minimized by either discontinuing the diuretic or cautiously increasing salt intake prior to initiation of treatment with ACCUPRIL. If it is not possible to discontinue the diuretic, the starting dose of quinapril should be reduced (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Agents increasing serum potassium: Quinapril can attenuate potassium loss caused by thiazide diuretics and increase serum potassium when used alone. If concomitant therapy of ACCUPRIL with potassium-sparing diuretics (eg, spironolactone, triamterene, or amiloride), potassium supplements, or potassium-containing salt substitutes is indicated, they should be used with caution along with appropriate monitoring of serum potassium (see PRECAUTIONS).

Tetracycline and other drugs that interact with magnesium: Simultaneous administration of tetracycline with ACCUPRIL reduced the absorption of tetracycline by approximately 28% to 37%, possibly due to the high magnesium content in ACCUPRIL tablets. This interaction should be considered if coprescribing ACCUPRIL and tetracycline or other drugs that interact with magnesium.

Lithium: Increased serum lithium levels and symptoms of lithium toxicity have been reported in patients receiving concomitant lithium and ACE inhibitor therapy. These drugs should be co-administered with caution, and frequent monitoring of serum lithium levels is recommended. If a diuretic is also used, it may increase the risk of lithium toxicity.

Other agents: Drug interaction studies of ACCUPRIL with other agents showed:

- Multiple dose therapy with propranolol or cimetidine has no effect on the pharmacokinetics of single doses of ACCUPRIL.
- The anticoagulant effect of a single dose of warfarin (measured by prothrombin time) was not significantly changed by quinapril coadministration twice-daily.
- ACCUPRIL treatment did not affect the pharmacokinetics of digoxin.
- No pharmacokinetic interaction was observed when single doses of ACCUPRIL and hydrochlorothiazide were administered concomitantly.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Quinapril hydrochloride was not carcinogenic in mice or rats when given in doses up to 75 or 100 mg/kg/day (50 to 60 times the maximum human daily dose, respectively, on a mg/kg basis and 3.8 to 10 times the maximum human daily dose when based on a mg/m² basis) for 104 weeks. Female rats given the highest dose level had an increased incidence of mesenteric lymph node hemangiomas and skin/subcutaneous lipomas. Neither quinapril nor quinaprilat were mutagenic in the Ames bacterial assay with or without metabolic activation. Quinapril was also negative in the following genetic toxicology studies: *in vitro* mammalian cell point mutation, sister chromatid exchange in cultured mammalian cells, micronucleus test with mice, *in vitro chromosome* aberration with V79 cultured lung cells, and in an *in vivo* cytogenetic study with rat bone marrow. There were no adverse effects on fertility or reproduction in rats at doses up to 100 mg/kg/day (60 and 10 times the maximum daily human dose when based on mg/kg and mg/m², respectively).

Pregnancy

Pregnancy Category D: See WARNINGS, Fetal/Neonatal morbidity and mortality.

Nursing Mothers

It is not known if quinapril or its metabolites are secreted in human milk. Quinapril is secreted to a limited extent, however, in milk of lactating rats (5% or less of the plasma drug concentration was found in rat milk). Because many drugs are secreted in human milk, caution should be exercised when ACCUPRIL is given to a nursing mother.

Geriatric Use

Elderly patients exhibited increased area under the plasma concentration time curve (AUC) and peak levels for quinaprilat compared to values observed in younger patients; this appeared to relate to decreased renal function rather than to age itself. In controlled and uncontrolled studies of ACCUPRIL where 918 (21%) patients were 65 years and older, no overall differences in effectiveness or safety were observed between older and younger patients. However, greater sensitivity of some older individual patients cannot be ruled out.

Pediatric Use

The safety and effectiveness of ACCUPRIL in children have not been established.

ADVERSE REACTIONS

ACCUPRIL has been evaluated for safety in 4960 subjects and patients. Of these, 3203 patients, including 655 elderly patients, participated in controlled clinical trials. ACCUPRIL has been evaluated for long-term safety in over 1400 patients treated for 1 year or more.

Adverse experiences were usually mild and transient.

Discontinuation of therapy because of adverse events was required in 4.7% of patients treated with ACCUPRIL in placebo-controlled hypertension trials.

Adverse experiences probably or possibly related to therapy or of unknown relationship to therapy occurring in 1% or more of the 1563 patients in placebo-controlled hypertension trials who were treated with ACCUPRIL are shown below.

Adverse Events in Placebo-Controlled Trials

	ACCUPRIL (N = 1563) Incidence (Discontinuance)	Placebo (N = 579) Incidence (Discontinuance)
Headache	5.6 (0.7)	10.9 (0.7)
Dizziness	3.9 (0.8)	2.6 (0.2)
Fatigue	2.6 (0.3)	1.0
Coughing	2.0 (0.5)	0.0
Nausea/Vomiting	1.4 (0.3)	1.9 (0.2)
Abdominal Pain	1.0 (0.2)	0.7

Clinical adverse experiences probably or possibly related, or of uncertain relationship to therapy, occurring in 0.5% to 1.0% (except as noted) of the patients treated with ACCUPRIL (with or without concomitant diuretic) in controlled or uncontrolled trials (N = 4397) and less frequent, clinically significant events seen in clinical trials or post-marketing experience (the rarer events are in italics) include (listed by body system):

General: back pain, malaise

Cardiovascular: palpitation, vasodilation, tachycardia, *heart failure, hyperkalemia, myocardial infarction, cerebrovascular accident, hypertensive crisis, angina pectoris, orthostatic hypotension, cardiac rhythm disturbances*

Gastrointestinal: dry mouth or throat, constipation, *gastrointestinal hemorrhage, pancreatitis, abnormal liver function tests*

Nervous/Psychiatric: somnolence, vertigo, syncope, *nervousness, depression*

Integumentary: increased sweating, pruritus, *exfoliative dermatitis, photosensitivity reaction*

Urogenital: *acute renal failure*

Other: amblyopia, pharyngitis, sinusitis, bronchitis, *agranulocytosis, thrombocytopenia*

Angioedema: angioedema has been reported in patients receiving ACCUPRIL (0.1%). Angioedema associated with laryngeal edema may be fatal. If angioedema of the face, extremities, lips, tongue, glottis, and/or larynx occurs, treatment with ACCUPRIL should be discontinued and appropriate therapy instituted immediately. (See WARNINGS.)

Clinical Laboratory Test Findings

Hematology: (See WARNINGS)

Hyperkalemia: (See PRECAUTIONS)

Creatinine and blood urea nitrogen: Increases (>1.25 times the upper limit of normal) in serum creatinine and blood urea nitrogen were observed in 2% and 2%, respectively, of patients treated with ACCUPRIL alone. Increases are more likely to occur in patients receiving concomitant diuretic therapy than in those on ACCUPRIL alone. These increases often remit on continued therapy.

New!

ONCE-A-DAY*

ACCUPRIL® ™

quinapril HCl tablets

* In some patients, the antihypertensive effect may diminish toward the end of the once-daily dosing interval. In such patients, an increase in dosage or twice-daily administration may be warranted.

PARKE-DAVIS

Division of Warner-Lambert Company

Morris Plains, New Jersey 07950

PD-103-JA-7164-A2(022)

Columna del Editor
Editors Colum

Est e volumen incluye editoriales y diversos artículos de interés general para la clase médica del país.

Destacan varios artículos relacionados con temas cardiológicos de interés a los internistas, cirujanos, y cardiólogos, presentados por profesionales de varias instituciones de P.R. y de los EE.UU.

El tema de la resucitación se convierte en controversia pudiendo evaluar nuestros lectores la posición del Dr. Colón Morales y las reacciones del Dr. Ramírez Rivera a sus comentarios.

Nos honra incluir nuevamente los resúmenes de los trabajos presentados en el Foro Rafucci.

Confiamos que el contenido haya sido de su agrado.



Adolfo Pérez-Comas, M.D., Ph.D.

Nuestra Portada
Our Cover

LIZETTE LUGO
(1956)
San Juan, Puerto Rico

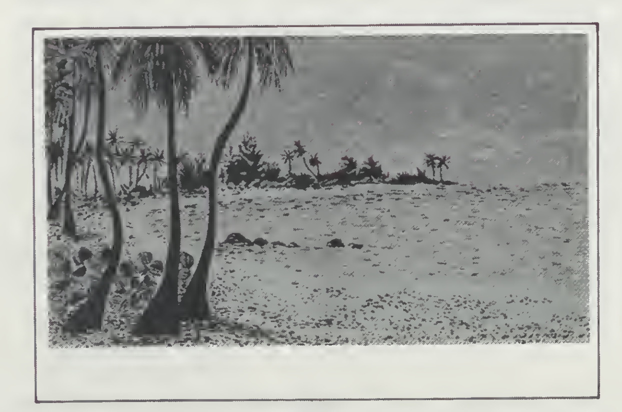
Artista puertorriqueña cuya expresión plástica abarca los medios de la pintura, el dibujo y el grabado, siendo la serigrafía la que más le ha destacado entre las técnicas de estampación.

Dentro de su extensa producción serigráfica cuentan varias colecciones creadas como homenaje a tradicionales fiestas de pueblo en Puerto Rico que por varios años la artista presenta e incluye en la celebración de las mismas. Entre dichas colecciones figuran la de las Fiestas Centenarias de Reyes en Juana Díaz y la de las Fiestas de la Calle San Sebastián en el Viejo San Juan, realizadas anualmente desde el 1984 hasta el presente.

Para los años 1986-1987 se desempeñó como profesora de arte de escuela elemental e intermedia, culminando dichos talleres en exhibiciones de sus estudiantes en el Convento de los Dominicos, sede del Instituto de Cultura Puertorriqueña y en el Capitolio de Puerto Rico.

Posteriormente, y hasta el presente, se dedica de lleno a la realización de su obra en su estudio y taller de serigrafía en Dorado. Asistiéndola en la producción de sus serigrafías trabaja su compañero y maestro impresor Alberto "Nono" Rivera, quien además es pintor autodidacta.

Lugo es miembro de la Asociación de Mujeres Artistas de P.R. desde el 1986 y preside su Comité de Actividades durante 1991-1992. Ha exhibido individual y colectivamente en Puerto Rico así como en Santo Domingo (República Dominicana), Barcelona (España), Fedrikstad (Noruega) y Nueva York, Washington y Honolulú (USA).





Calle D, G-155
Costa de Oro
Dorado, P.R. 00646
Tel. (809) 796-5759

Editoriales/
Editorials

El Dolor Desde Distintos Puntos de Vista

Para los que sufren dolor, no importa su origen, es muchas veces difícil describirlo en forma precisa. Quizás la mejor definición en el presente de dolor es la ofrecida por la Asociación Internationacional para *Estudio del Dolor,* IASP, por sus siglas en inglés:

> *"Una experiencia desagradable, sensorial y emocional, asociada con daño al tejido, actual o potencial, descrito en términos de ese daño"*

Son muchos los que por haberlo sufrido o por sus conocimientos han tratado de describir, definir o explicar la sensación de dolor. Esto incluye no solamente a los médicos y científicos. También pueden mencionarse filósofos, políticos, novelistas, ensayistas, músicos y otros.

Estos esfuerzos descriptivos, llenos de profunda emoción, como lo es el dolor mismo, son dignos de su lectura y comprensión. Especialmente por aquellos que no han sufrido esa desagradable experiencia en forma severa pero que con frecuencia son los llamados y los responsables de atender las víctimas que sufren de tan terrible condición.

He aquí algunos de estas expresiones:

1. *"El dolor es el aviso de la naturaleza de que algo anda mal"*
2. *"El dolor es el punto débil de la medicina moderna"*
   —Dr. Josef Wang
3. *"La Douleur est l' inseparable compagne d'une Operation"*
   —Velpeau
4. *"El dolor es lo que más educa a los hombres; es quien les ha enseñado las artes, la poesía y la moral; es quien les ha inspirado el heroísmo y la compasión; es quien da precio a la vida y permite que se ofrezca en sacrificio; es quien, Augusto y Noble, puso lo infinito en el amor"*
   —Anatole France
5. *"El dolor intolerable nos arrebata, pero el que dura largo tiempo es soportable, pues el alma puede mantener su tranquilidad encerrándose en si misma"*
   —Marco Aurelio
6. *"A la mujer le dijo: multiplicare los trabajos de tus preñeces. Parirás con dolor los hijos"*
   —Génesis, III, 16
7. *"El dolor físico no es un simple juego de impulsos nerviosos moviéndose sobre un nervio con una marcha determinada: Es el resultado del conflicto entre el estímulo y el individuo.*
   —Charles Sherrington
8. *"Perfecta miseria es el dolor, el peor de los males; y, en exceso, supera toda paciencia.*
   —Milton: El Paraíso Pérdido
9. *"Creo que el papel del médico es, no solo devolver la salud, sino mitigar el dolor y el sufrimiento"*
   —Francis Bacon, Ensayos
10. *"Pain is the outcome of sin"*
    —Buddha
11. *"Pain adds rest into pleasure, and teaches the luxury of health"*
    —Tupper
12. *"Nature has placed mankind under the government of two sovereign masters, pain and pleasure. It is for them to point out what we ought to do, as well as to determine what we shall do. On the one hand, the standard of right and wrong; on the other, the chain of causes and effects, are fastened to their throne.*
    —Bentham
13. *"The same refinement which brings us new pleasures, esposes us to new pains"*
    —Bulwer
14. *"The most painful part of our bodily pain is that which is bodiless or immaterial, namely our impatience, and the delusion that it will last forever"*
    —Ritcher
15. *"Pain is the Deepest thing we have in our nature; and union through pain and suffering has always seemed more real and holy than any other.*
    —Hallam

DOLOR
(Fragmento)

El dolor purifica como el fuego:
echa tu corazón sobre la brasa
y mirarás el sol sin quedar ciego...
¡La vida sin dolor parece muerte!
¡Piensa, y el pensamiento te hará grande;
sufre, y el sufrimiento te hará fuerte!

¿Qué te importa el tormento? ¿Y qué la nube
al sol que irradia por encima de ella?
Fíate en el dolor: el dolor sube.
Fíate en él: te servirá de escala
para besar la frente de la estrella...
Amo el dolor porque el dolor es ala,
y el que tiene alas se remonta al ciclo:
¡querer sufrir es contemplar la altura,
y empezar a sufrir, romper el vuelo!

¿Quieres purificarte? Sufre y llora.
Llora, pero escondido. El sufrimiento
un mundo de purezas atesora...
¡Busca dolores cuando busques palmas!
¡El dolor es el llanto de la aurora
y es el Jordán eterno de las alma!...

José Santos Chocano

Debe ser obvio para todos los lectores que el tema del dolor, agudo o crónico, es uno bien complejo. Su interpretación por la víctima que lo sufre como síntoma o como enfermedad está sujeta a su estado emocional y/o fisiológico. El médico debe siempre estar conciente de la variedad en la percepción del dolor muy bien ilustrada por los pensamientos expresados por los grandes escritores que hemos citado.

Miguel Colón-Morales, M.D.
Director
Departamento de Anestesiología
Hospital del Maestro
Hato Rey, P.R.

1st. Regional Meeting on Perintal Diagnosis Programs
November 24-26, 1992

Dear colleague,

We are pleaced to inform you that the International Society of Neonatal Screening will host its 1st Regional Meeting on Perinatal Diagnosis Programs on November 24-26, 1992 at Havana's Intern.tional Conference Center on the occasion of the fifth centennial of the clash of two cultures (Discovery of the Americas)

Co-sponsored by the Ministry of Public Health of the Republic of Cuba, the event is aimed at updating and exchanging experiences on organization, diagnosis methodology, treatment, results and propects of the various perinatal diagnosis programs.

We are looking forward to warmly welcoming you in Havana in 1992

Organizing Committee

MAIN TOPICS

- Congenital hypothyroidism
- Congenital adrenal hyperplasia
- Phenylketonuria
- Hemoglobinopathies
- Alphafetoprotein test
- Allergy
- Congenital malformations
- Chromosomopathies
- Lipid disorders
- Diagnosis methodology
Quality control
- Obstetric procedures, toxoplasmosis, AIDS
- Other metabolic disorders

SCIENTIFIC PROGRAM

The scientific program will include lectures, round tables, workshops, poster sessions and a general debate.

OFFICIAL LANGUAGES: English and Spanish.

Our next announcement will include additional information on the organization of the event.

Sincerely yours,

Dr. Ricardo Guell
General Coordinator
Palacion de las Convenciones
International Conference Center
Apartado 16046, La Habana, Cuba
Telex: 511609 palco cu
Fax: 22-8382
Tel: 20-4653

Editoriales/ Editorials

Tratamiento de Colágeno y Silicón Líquido

Albert González
Especialistas de Asuntos Públicos....

Los posibles riesgos de dos procedimientos cosméticos, inyecciones de colágeno e inyecciones de silicón líquido, pueden ser serios. La Administración de Alimentos y Drogas Federal (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado las inyecciones de colágeno para algunos propósitos; sin embargo, no ha aprobado las inyecciones de silicón líquido para ningún propósito.

Por lo menos 75,000 personas al año reciben inyecciones de colágeno para las cicatrices de acné y arrugas. El colágeno inyectable es un líquido hecho de tejido conexivo (tejido fibroso que une y sostiene las diversas partes del cuerpo) de vacas o cerdos que es inyectado dentro y debajo de la piel de pacientes para propósitos cosméticos. Cerca de 3 porciento de la población es alergia al colágeno, lo cuales no deberían recibir los tratamientos. Esto incluye personas que han tenido reacciones alérgicas de otros productos que contienen colágeno, como suturas y esponjas quirúrgicas. Además, las inyecciones de colágeno no se deben suministrar a personas que sufran de serias alergias a numerosas sustancias. Las personas pueden ser alérgicas al colágeno y no saberlo. Por esta razón, todos los pacientes considerando usar inyecciones de colágeno **tienen** que ser evaluados antes de someterse a un tratamiento.

Las alergias de colágeno pueden manifestarse en forma de salpullido, picazón, dolor en los músculos y en las conyunturas, dolor de cabeza, y en algunos casos, reacciones severas como dificultad de respirar y estado de "shock". Otros efectos adversos de las inyecciones son las abcesos, laceraciones, nódulos, depilamiento de la piel, cicatriz, reaparición del herpes simple y ceguera parcial.

La FDA no ha aprobado las inyecciones de silicón líquido para ningún propósito, incluyendo los tratamientos de defectos faciales o arrugas o aumento del busto. Los efectos adversos de las inyecciones de silicón líquido incluyen el desplazamiento del silicón a otras partes del cuerpo, inflamación o decoloración de los tejidos que lo rodean y la formación de gránulos (nódulos gránulos, tejido inflamado).

La FDA prohíbe a los manufactureros y doctores mercadear o promover productos no aprobados como lo es el silicón líquido. Esto significa que el doctor no puede anunciar o vender legalmente este material.

La FDA ha preparado información (incluída) que proveen respuestas a algunas preguntas sobre las regulaciones y posibles riesgos de estos dos procedimientos cosméticos. Para obtener esta información llame al 729-6852 o escriba a: Administración de Alimentos y Drogas Federal, Oficina de Asuntos Públicos, P.O. Box 5719, Puerta de Tierra Station, San Juan, PR 00906-5719

Collagen and Liquid Silicone Injections

The following information has been prepared by the Food and Drug Administration to answer questions about the regulatory status and the possible risks of two cosmetic procedures: collagen injections and liquid silicone injections. FDA has approved collagen injections for some purposes; it has not approved liquid silicone injections for any purposes.

Injectable Collagen

1. What is injectable collagen?

Injectable collagen is a liquid made from the connective tissue of cows or pigs that is injected into and under the skin for cosmetic purposes. Two trade names for the type derived from cows are Zyderm and Zyplast, both manufactured by the Collagen Corporation. Another product, manufactured from pig collagen by Mentor Corporation, is known as Fibrel.

2. What are the FDA-approved uses for injectable collagen?

Injectable collagen has been approved by FDA for filling in "contour deformities" in the skin such as acne scars and wrinkles. It is not approved for "augmentation" —that is, for enlarging otherwise normal facial features. It is also not approved for injection directly into the pigmented area of the lips (but it can be used to correct wrinkles on the skin bordering the lips).

3. How long do the effects of treatment last?

To maintain the effect, collagen injections are usually repeated periodically. The time between treatments varies depending on the patient and the part of the face being treated. Generally, the effects of treatment last from a few months to about a year-and-a-half. In some cases, the effects are shorter-lasting, whereas in others they have been known to last two years or longer.

4. What are the risks of collagen treatments?

About 3 percent of the population is allergic to collagen, and these people should not receive the treatments. (This includes individuals who have had allergic reactions to other collagen-containing products, such as surgical sutures and sponges). Collagen injections should also not be given to people with severe allergies to numerous other substances.

People may be allergic to collagen and not know it. For this reason, all patients considering collagen injections must first be tested for collagen allergy. To do this, the doctor injects a small amount of collagen in the forearm and watches for a reaction for four weeks before beginning any treatment. Even the allergy test is not

perfect—a small percentage of patients who do not react to the test have developed allergies during the course of treatment.

Collagen allergies can take the form of rash, hives, joint and muscle pain, headache, and, in a few cases, severe reactions that include shock and difficulty breathing. Other adverse effects that have occurred after collagen injections, and which appear to have been related to the injections, include infections, abscesses, open sores, lumps, peeling of the skin, scarring, recurrence of herpes simplex, and partial blindness.

Patients with certain connective tissue diseases may have an increased risk of severe allergic reactions to collagen injections. These connective tissue diseases include, but are not limited to, rheumatoid arthritis, scleroderma, and juvenile rheumatoid arthritis. They also include polymyositis and ermatomyositis ("PM/DM"), which are chronic, progressive, sometimes fatal inflammatory disorders. Thus, collagen injections should be used with caution in people who have had these diseases. Some experts recommend that people who have had these diseases should either not be given collagen injections at all or should be given multiple skin tests before treatment.

Some physicians have reported that patients developed PM/DM and other connective tissue diseases after receiving collagen injections even though they never had these diseases before. FDA is investigating whether there is a cause-and-effect relationship between having collagen treatments and later developing PM/DM or similar diseases.

Because collagen stays in the body and continues to be absorbed, the possible effects of collagen injections before or during pregnancy are unknown.

5. Should doctors administering collagen injections provide patients with information on possible side effects of this product?

Yes. The manufacturers provide doctors with a patient brochure that explains the possible risks of collagen injections and identifies patients who should not receive this treatment. The package insert that doctors receive says that patients should be given a copy of this brochure before the initial allergy test for collagen is performed.

6. If a person is considering collagen infections, what should be or she discuss with the doctor?

In addition to reading the brochure carefully, patients should discuss with doctors the advantages and disadvantages of collagen injections, including how often treatments need to be repeated to maintain the effect. Patients should ask about the potential risks and tell the doctor about any history of allergies or connective tissue diseases such as rheumatoid arthritis or scleroderma.

Liquid Silicone Injections

1. Has liquid silicone been approved by FDA for injection?

No. FDA has not approved the marketing of liquid silicone for injection for any cosmetic purpose, including the treatment of facial defects or wrinkles, or enlarging the breasts. The adverse effects of liquid silicone injections have included movement of the silicone to other parts of the body, inflammation and discoloration of surrounding tissues, and the formation of granulomas (nodules of granulated, inflamed tissue).

2. Can FDA prohibit doctors from promoting the injection of liquid silicone, since its marketing has not been approved?

Yes. FDA prohibits manufacturers or doctors from marketing or promoting unapproved products such as liquid silicone. This means that a doctor cannot legally advertise or sell this material.

Estudios Clínicos/ Clinical Studies

Carotid Endarterectomy in Puerto Rico*

Juan Vigo, MD** Ricardo H. Brau, MD, FACS***

Summary: **The experience of the authors performing carotid endarterectomy in Puerto Rico is reported. The study was stimulated by the recently published results of the Carotid Endarterectomy Cooperative Trial groups in North America and Europe. This series consists of 61 carotid endarterectomies performed on 53 patients. The majority of the patients suffered from hypertension, diabetes mellitus, smoking, and ischemic heart disease. Most of the patients presented with Transient Ischemic Attacks (64%) or Reversible Ischemic Neurologic Deficits (19%). One patient died of a presumptive myocardial infarction and one patient had a post-operative worsening of his neurologic condition. The permanent morbidity and mortality rate was 3.2%.**

Two major cooperative studies have been recently published indicating the beneficial effect of carotic endarterectomy modifing the natural course of symptomatic high carotid stenosis.[1, 2, 3] These studies have demonstrated without any doubts that carotid endarterectomy is highly beneficial to symptomatic patients with 70% to 99% carotid stenosis. With these studies in mind the authors decided to report their experiences with carotid endarterectomy. Cerebrovascular accidents (CVA) are the third cause of death in Puerto Rico.[4, 5] The latest report from the Puerto Rico Health Department indicates that in 1987 there were 1,356 deaths related to CVA.[5] Not only are CVA a major cause of death but also one of the leading causes of permanent neurologic disability. According to the Framingham CVA Study acute ischemic stroke occurs in 73% of all CVA and involves a 15% mortality rate.[6]

Background

The neural tissue is extremely dependent of oxygen, and consumes oxygen at the constant rate of 3.3 ml/100 gr/min.[4] Failure of brain blood circulation is defined as cerebral ischemia. Modern techniques for cerebral blood flow (CBF) measurements has been correlated with different neurologic conditions. The average normal CBF is 50 cc/100 gr/min. Neurologic defícts develop when the CBF falls to a range of 20-25 cc/100gr/min.; however no infarction develops at this level. The cerebral infarction threshold is 15-18 cc/100gr/min. This threshold is dependent on duration and intensity of the reduction of the CBF. The infarction threshold is 17-18 cc/100gr/min if this CBF is maintained for several hours; however, if the CBF is lowered to 6 cc/100gr/min the cerebral infarction occurs is a few minutes.

The most common etiology of cerebral ischemia in the adult population is atherosclerosis. Atherosclerosis is a process associated with intimal thickening with focal deposition of lipid derived from the blood circulation, smooth muscle proliferation, influx of monocytes, and connective tissue formation.[7] This process produces an atherosclerotic plaque. Cholesterol is the predominant lipid constituent of the atherosclerotic plaque. The atherosclerotic plaque causes clinical disease by two main mechanisms. The first mechanism is obstruction of the blood flow by stenosis or occlusion of the affected vessel (see figure 1), and the second mechanism is ulceration in the surface of the lesion associated to microembolism. Ulceration of the intimal surface of the vessel stimulates the formation of small thrombi at the ulcer crater. If thrombi becomes dislodged it will migrate with the blood flow producing a cerebral emboli. Both, embolic and hemodynamic mechanisms play important roles in the development of cerebral ischemia and infarction. If the CBF is lowered below 20-25 cc/100gr/min symptoms of cerebral ischemia are produced.

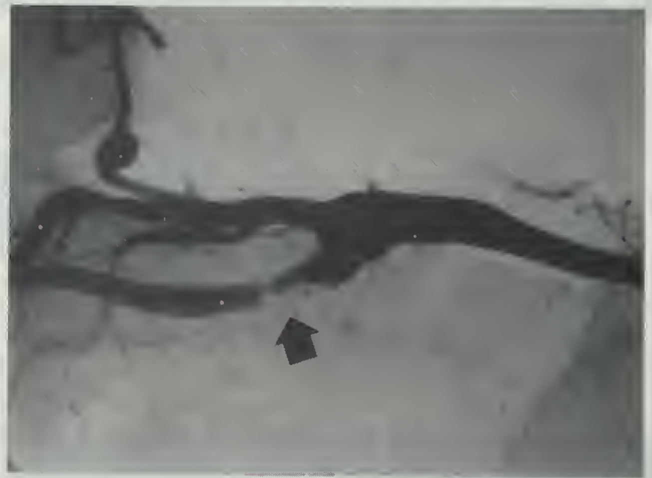


Figure 1. Right common carotid arteriogram showing a symptomatic 90% stenosis of the right internal carotid artery. See arrow.

**A portion of this publication was presented in the 1991 annual meeting of the Asociación Médica de Puerto Rico.*

***Division of Neurosurgery Medical Campus, University of Puerto Rico*

****Associate Professor in Neurosurgery, Division of Neurosurgery, Medical Campus, University of Puerto Rico*

Clinical Presentation

The brain receives its blood supply through the internal carotid arteries and the vertebral arteries. Either of these two vessels could be affected by atherosclerosis, however atherosclerosis affects the carotid arteries more often than the vertebral vessels. Ischemic symptoms in the distribution of these vessels will produce specific neurologic deficits.

The neurologic deficits produced by cerebral ischemia are classified into four major groups.[4] Transient ischemic attacks (TIA) are episodes of temporary neurologic deficits of less than 24 hours, usually in the clinical setting they last 2 to 15 minutes. Amaurosis fugax is defined as a TIA of the retina associated with transient monocular blindness. Over 92% of the patients with amaurosis fugax have atherosclerotic carotid disease. Reversible ischemic neurologic deficits (RIND) is a temporary neurologic deficit that lasts over 24 hours but leaves no neurologic sequela. A completed stroke is a focal neurologic deficit of sudden onset and has become stabilized, and leaves a neurologic deficit. The neurologic deficit could be mild, moderate or severe. The fourth clinical picture associated to cerebral ischemia is "stroke in evolution". This condition is defined as a patient with a progressive neurologic deficit that is increasing in severity; this occur in a gradual or stepwise fashion. This group of patients have usually a poor prognosis.

The importance of the patients that present with TIA and RIND is that they have no permanent neurologic deficit or impairment. In addition, follow up of this patients has shown an incidence of completed stroke in up to 62.3% of them when followed for five years.[1, 2, 3, 4]

Surgical Therapy

Surgery is indicated in patients in whom the neurologic symptoms correlate with significant angiographic vascular lesions. Significant vascular lesions are defined as an ulcerated plaque or highly stenotic plaque (70% to 99%). The most common surgical procedure is carotid endarterectomy. This procedure consists of in opening the carotid artery at the site of the atherosclerotic plaque and removing the ulcerated or stenotic lesion.[8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]

Clinical Material and Results

The experience of the authors in the management of cerebral ischemia by carotid endarterectomy from 1983 to 1989 is presented in this report. During this period 53 patients underwent 61 carotid endarterectomies. Most of these patients were referrals from our active Neurology service and the decision for surgery was based on the symptomatology and angiographic findings. There were 47 males and 6 females; the average age was 63 years (see figure 2). Most of the patients were hypertensive, diabetic and smokers (see figure 3).

The clinical picture includes 34 patients with TIA, 10 patients with RIND, 1 patient with progressive stroke, and 8 patient that presented significant bilateral carotid stenosis. These patients underwent staged bilateral carotid endarterectomies; the symptomatic side was operated first and the contralateral side several weeks later (see figure 4). The group of patients that presented with TIA was further broken down into 6 patients with transient monocular blindness, 27 with cerebral

Figure 2
Sex Distribution

No. Patients
50
40
30
20
10
0
Male
Female
Sex
Unilateral
Bilateral

Figure 3
Pre-Mobid Conditions

Hypertension 40
Diabetes Mellitus 26
Neck Irradiation 2
Ischemic Heart Dis 9
Smoking 31
No. Patients

53 Patients

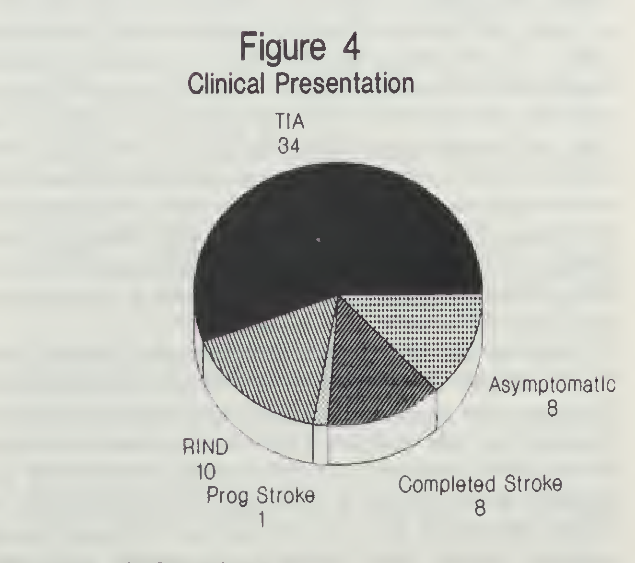


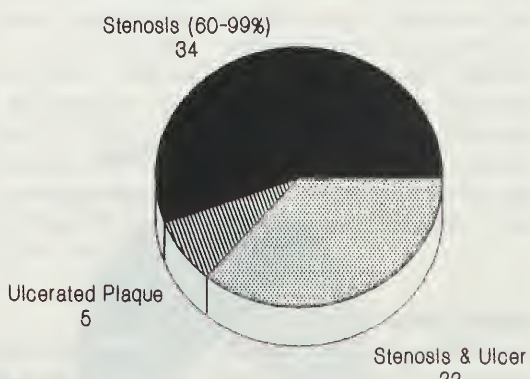
Figure 4
Clinical Presentation

hemisphere symptoms and 1 patient that presented transient monocular blindness and hemisphere deficits.

A Computer Tomography (CT) Scan was performed in 40 patients. The CT Scan were reported abnormal in 16 patients; 14 with large infarcts and 2 with lacunar infarcts. The abnormal CT Scan results were correlated with the clinical presentation; the 2 patients with lacunar infarcts presented with a clinical picture of TIA, of the 14 patients with large infarcts, 3 presented with TIA, 6 with Rind and 5 with complete stroke.

All the patients underwent angiography to evaluate the cerebral vascular vessels.[4, 16] The angiogram disclosed that 34 patients had a significant stenosis, 5 cases had an ulcerate plaque, and 2 patients had a complicated plaque with significant stenosis and ulceration (see figure 5).

Figure 5
Angiographic Findings



53 Patients / 61 Procedures

All the patients underwent an endarterectomy procedure. All the endarterectomies were performed under general anesthesia. Dexamethasome was used empirically at the beginning of the procedure if no contraindications for its use were present, like diabetes mellitus. No intra operative shunt was used in any of the procedures. Barbiturates and 5,000 units of Heparin were given prior to clamping of the vessels. The average clamping time was 22.4 min (range 12-36 min). All procedures were done under magnification. A subintimal plane was used to dissect the plaque. The arteriotomy incision was sutured primarily with 5-0 prolene. Generous irrigation with heparinized saline was used during the removal of the plaque to prevent intravascular thrombus formation. All the patients postoperatively were admitted to the ICU for a close monitoring of vital signs and the neurologic status. High priority was given to the control of post operative hypertension; nipride drips were used often to achieve close blood pressure control. Ambulation was encouraged a day after surgery. Patients were discharged home within 5 to 7 days after surgery. Patients were advised to use 10 grains of aspirin daily. Patients are followed in the neurosurgical clinic periodically.

There was one death and one permanent neurologic deficit in the 53 patients that underwent 61 carotid endarterectomies. The were other sources of morbidity that represent temporary discomfort or mild disability. The were 3 incisional hematomas that required exploration, in all the cases a venous vessel was identified as the etiology of the hematoma. There has been no wound hematoma since the routine use of closed wound drainage system. One patient had transient hoarseness probably related to a neuropraxia of the superior laryngeal nerve or the recurrent laryngeal nerve. One patient developed transient dysfunction of the hypoglossal nerve related to retraction of the nerve due to a very high carotid bifurcation. One patient that had received previous neck irradiation for a neck neoplasm developed a superficial wound infection that resolved with local care an antibiotics (see table I).

Table 1

Non-Permanent Morbidity in 61 Procedure

3 Patients with Wound Hematomas
1 Patient with Hoarseness
1 Patient with Trasient Hypoglossal Dysfunction
1 Patient with Superficial Wound Infection

The two patients with the permanent complications deserve a detailed analysis (see table II). The patient that died was 71 year old male with history of ischemic heart disease. He presented with hemispheres TIA's associated to right hemiparesis and difficulty talking. The angiogram showed a very tight stenosis of the left internal carotid artery. He underwent a left endarterectomy without complications. On his fourth post operative day, while having breakfast he became dyspneic, pale and developed a cardio-pulmonary arrest. After a successfull cardio-pulmonary resuscitation he was moved to the ICU. After arriving to the ICU he developed severe pulmonary edema that required endotracheal intubation and respiratory support. The electrocardiogram suggested an acute myocardial infarction. He developed uncontrollable cardiac failure aggravated by an aspiration pneumonia. He died 2 days after he was move to the ICU.

Table II

Permanent Morbidity and Mortality

1 Permanent Neurologic Deficit
1 Death

- Combined Mortality and Permanent
- Morbidity - 3.2%

The patient with the permanent neurologic deficit was a 67 year old male that presented with a completed stroke consisting of a mild left hemiparesis. The angiogram showed a complex plaque associated with an ulcerated and stenotic plaque. He underwent left endarterectomy without any complications. Approximately eight hours after he arribed to the ICU he developed a dense left hemiparesis. An emergency angiogram showed that the internal carotid artery was patent. The area of the endarterectomy was clear of any thrombus, however there was an occlusion of one of the major branches of the middle cerebral artery (MCA). It was very hard to differentiated between a primary thrombosis of the MCA or embolic problem in this patient. The patients was treated with low molecular weight dextran and demonstrated no further deterioration of his neurologic condition. The patients improved slightly with physical therapy but persited with a worsen neurologic defict.

Discussion

Cerebral ischemia is the third leading cause of death in Puerto Rico and the U.S.[4, 5, 15] Mortality of an ischemic stroke is around 15% in the first 30 days after its onset. About 25% to 50% of survivors of a initial stroke will have another stroke.[1, 2, 3, 4, 13] Patients with TIA's and RIND are patient without permanent neurologic deficits. However, studies has shown that these patients have a risk of up to 62.3% of having a complete stroke in a period of five years. Half of the permanent neurologic deficits will occur within one year of the onset of the TIA or RIND. It is very interesting the correlation of the clinical presentation of our patients with the CT Scan findings. It is expected that patients that present with TIA, that have no neurologic deficit will have no cerebral damage or a lacunar (very small) infarct by CT Scan. However 3 patients with large stroke by CT Scan had a clinical picture of TIA's and what is very surprising is that 6 patient that presented with RIND had large infarcts. It is suspected that with added spatial resolution obtained with Magnetic Resonance Imaging (MRI) the incidence of large cerebral infarctions will be increased. This finding evidence the great reserve of cerebral function.

It has been learned that the most common process that produce ischemic stroke in the adult population is atherosclerosis. The involvement of the carotid arteries by this disease is second only to the coronary arteries.[7]

Identifying patients in high risk of developing a disabling stroke, will enable us to reduce the devastating consequences of this malady. Controlling medical conditions that accelerate the process of atherosclerosis will significantly promote an improvement in the incidence of this condition. Hypertension, diabetes mellitus, smoking hypercholesterinemia, ect are among the most frequent controllable parameters associated with atherosclerosis.[15]

Antiplatelet therapy does help in the management of these patients. However, there has been some major studies in which aspirin produced no protection against future cerebral infarction.[15]

Surgery for cerebral ischemia; specifically carotid endarterectomy deals directly with the pathophysiologic process associated to an atherosclerotic plaque. By endarterectomy the ulcerated or stenotic plaque is totally removed. Two major cooperative studies have been recently published where the effectiveness of carotid endarterectomy preventing strokes in symptomatic patients was evaluated.[1, 2, 3] In both studies, the patients were randomized to either medical or surgical treatment. In the European Carotid Surgical Trail,[3] the study concluded demonstrating that carotid endarterectomy was highly beneficial in minimizing the risks of stroke in symptomatic patients with over 70% stenosis and was not beneficial in patients with 0 to 29% stenosis. The patients with 30 to 69% stenosis are still been studied. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)[1, 2] concluded that carotid endarterectomy was beneficial for symptomatic patients with 70 to 99% stenosis. The average combined surgical stroke morbility and death was 5% for the participating centers. The results for 30 to 69% stenosis are still been randomized. Modern medical literature points out that this carotid endarterectomy procedure should be performed by center that enjoy a combined mortality and permanent morbidity of less than 6%.[15] Our combined mortality and permanent morbidity is 3.2%. In 1984 we published the results of our first 18 endarterectomy procedures (those patients are not included in the present series.[8] If the results of the two series are added, the total combined mortality and permanent neurologic morbidity is only 2.5%. These compare very favorable with the major centers doing this procedure.

Resumen: Los autores reportan su experiencias en la cirugía de endarterectomía carotidea en Puerto Rico. Este estudio fue estimulado por las publicaciones recientes de los resultados de Endarterectomía Carotidea por los grupos cooperativos de Norteamérica y Europa. Se estudiaron en 53 pacientes a los cuales se practicaron 61 endarterectomías carotidea. La mayoría de los pacientes sufrían de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca y era fumadores. La gran mayoría presentó con Ataques Isquémicos Transitorios (64%) o Deficiencias Isquémicas Neurológicas Reversibles (19%). Un paciente murió de un presunto infarto del miocardio y otro paciente sufrió de un agravamiento post-operatorio de su condición neurológica. La razón de mortalidad y morbididad permanente fue de 3.2%.

References

1. **Barnett HJM, et al.** Beneficial Effects of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis. N Engl J Med 1991; 325:445-453
2. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators: Clinical Alert: Benefit of Carotid Endarterectomy for Patients with High-Grade Carotid Stenosis of the Internal Carotid Artery National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Trauma Division. Stroke 1991; 22:816-817
3. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: MCR European Carotid Surgery Trial: Interim Results for Symptomatic Patients with Severe (70-99%) or with mild (0-29%) Carotid Stenosis. Lancet 1991; 1:1235-1243
4. **Brau RH.** Surgical Treatment of Cerebral Ischemia. Bol Asoc Med P Rico 1983; 75:544-548
5. Informe Anual Estadísticas Vitales, Departamento de Salud, Puerto Rico 1987
6. **Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM.** Survival and Recurrence Following Stroke (The Framingham Study). Stroke (The Framingham Study). Stroke 1983; 13:290-295
7. **Geer J, García J.** Atherosclerosis: In Wilkins RH, Rengachary SS, Eds. Neurosurgery, McGraw-Hill 1985; 1189-1192
8. **Llaguno AV, Brau RH.** Recent Experienced in the Surgical Treatment of Cerebral Ischemia: Twenty Six Month Period. Bol Asoc Med P Rico 1984; 76:239-244
9. **Loftus CM.** Technique of Carotid Endarterectomy. Contemporary Neurosurgery 1988; 10:5:1-6
10. **Hodge CJ.** Complications Associated with Carotid Endarterectomy. Contemporary Neurosurgery 1988; 10:6:1-6
11. **Mahaley J, Theodotov B.** Complications following carotid endarterectomy for all indications. Surg Neurolo 1985; 24:484-489
12. **Martin N, Halley M, Spetzler R.** Management of asymptomatic carotid atherosclerosis. Neurosurgery 1986; 18:505-512
13. **Ojemann R.** Extracranial Carotid Artery Atherosclerosis: In Wilkings RH, Rengachary SS, Eds. Neurosurgery, McGraw-Hill 1985; 1236-1247
14. **Ratcheson R, Gribb R.** Surgical therapy of diseases of extracranial carotid artery: In Schimdek HH, Sweet WH, Eds. Operative neurosurgical techniques, Grune & Stratton 1982; 753-764
15. Report from WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. World Health Organization. Stroke 1989; 20:1407-1431
16. **Golberg H.** Radiology of Ischemic Cerebrovascular Disease: In Wilkins RH, Rengachary SS, Eds. Neurosurgery, McGraw-Hill Inc. 1985; 484-489

Estudios Clínicos
Clinical Studies

Cardiac Surgery on Jehova's Witnesses at Instituto Cardiovascular - Hospital Pavia

R. García Rinaldi, M.D. J.L. Pagán, M.D. F.J. Meléndez, M.D. R. Porro, M.D.
J. Barceló, M.D. M. Rivera, R.N.

Summary: Jehovah's Witnesses (J.W.) can undergo successful cardiac operations. We have operated five J.W. patients. Of these patients, two had coronary artery bypass surgery and three had correction of congenital anomalies. These included an atrial septal defect with infundibular pulmonic stenosis, a Tetralogy of Fallot and a patient with a ventricular septal defect.

Our treatment protocol includes a meticulous surgery, the use of early heparinization to collect all shed blood into the pump oxygenator, observation in the operating room for early exploration if the patient bleeds and administration of iron preparations. Recombinant human erythropoietin, although available and in our treatment protocol, has not been used yet.

All patients survived the operation and left he hospital with an excellent hemoglobin and hematocrit. The length of stay varied from 7 to 15 days.

Surgeons in many institutions are reluctant to perform surgery on Jehovah's Wintesses (J.W.). Other surgeons adopt a selective approach and perform simple procedures, but fear open heart surgery.

That open heart surgery without blood or blood products utilization, was amply documented by Cooley and his group.[1] Since his pioneering efforts, many J.W.'s have benefitted from open heart surgery.[2]

Efforts by other surgeons, further demonstrated that absolute blood salvage during open heart surgery was possible and that transfusion can be avoided in a large percentage of patients undergoing open heart surgery. Thus, further advances in blood conservation techniques, further improved the chances for successful surgery in J.W.'s.

With the use of intravenous hyperalimentation and intravenous iron supplementation, the hemoglobin and hematocrit values can be very rapidly increased in pre and post operative patients. This maneuver is particularly useful in J.W.'s.

Recently, the development and clinical use of recombinant human erythropoietin had added another powerful tool to our armamentarium. It has been used as a pre operative intervention to improve anemia associated with autologous blood collection before open heart surgery.[3] Administration of recombinant human erythropoietin may correct its relative deficiency in patients after coronary bypass surgery[4] improving post operative anemia.[5] We have previously utilized recombinant human erythropoietin in J.W.'s in selected patients from this group with good results. This report summarizes our treatment protocol and the results with our first five patients operated at Hospital Pavia from March 1, 1991 to October 31, 1991

Instituto Cardiovascular Hospital Pavía, Hospital Pavía, San Juan, Puerto Rico

Address Reprint Reports: Raúl García Rinaldi, M.D., Cardiovascular Surgery of P.R., P.O. Box 19868, San Juan, P.R. 00910

Patient Selection

Patients are accepted for operation if their calculated operative risk (from the cardias stand point) does not exceed 5% when compared to the general population. We require that all members of the immediate family be in total agreement that blood or blood products not be administered under any circumstance. Furthermore, all the members of the operating team must not have any religious, moral or other type of objection to participate in the operation.

Treatment Protocol

Patients are encouraged to prepare themselves for the operation by eating balanced diets and supplementation with iron. Even slight anemia should be aggressively treated. Preoperative blood sampling is maintained to a minimum to reduce blood loss.

Intraoperatively, the cell saver apparatus is utilized in all patients but connected in a closed circuit. All operations are performed with a membrane oxygenator with the smallest pump prime possible. In all patients, a hemoconcentrator is utilized. Surgery is meticulously performed, using electrocautery for hemostasis. All laparotomy sponges used are washed in saline solution to extract all posible red blood cells which are then collected with the cell saver. The patient is heparinized as soon as feasible to be able to use the pump suction and collect into the pump circuit all shed blood. In this manner, all shed cells and plasma proteins (including coagulation factors) are collected and returned to the patient.

Cardiopulmonary bypass time is kept to the absolute minimum and hemostasis from cardiac chambers or suture lines must be absolute. Protamine administration is completed only after all the residual blood (severely hemoconcentrated) in the pump is given back to the patient. The heparin level and activated clotting time are determined and corrected. In all patients, a bolus of 10

Patient Experience

Age	Diagnosis	Operation HGB/HCT	Pre Op Blood	Post Op HGB/HCT Loss	Post Op HGB/HCT	Dicharge Stay	Length Imferon	Total CC Iron Given/ MG Iron	Days Therapy
54	Coronary Artery Disease	Coronary Artery Bypass	14.4/40.4	515	12.0/34.5	8.5/24.9	15 days	10cc	8
40	Atrial Septal Defect (ASD) Infundibular Pulmonic Stenosis Infundibulum Pulmonary	Closure ASD Resection Pulmonary Infundibulum, Gore Tex Patch	13.8/38.6	381	13.4/39.4	11.7/34.1	12 days	8cc	6
24	Ventricular Septal Defect (VSD) Infundibular Pulmonic Stenosis (Tetralogy of Fallot)	Patch VSD Resection Pulmonary Infundibulium Pericardial Patch (Total correction)	17.1/47.0	1175	13.9/39.5	8.4/27.0	7 days	10cc	8
15	Ventricular Septal Defect	Patch VSD	14.2/40.3	284	11.2/32.1	9.6/28.0	9 days	4cc	9
58	Coronary Artery Disease	Coronary Artery Bypass	15.2/43.6	255	14.8/43.0	12.2/36.0	7 days	18cc	4

gram epsilon amino caproic acid (AMICAR) and 100 mgs. of Protamine in 100 cc DSW are given post operatively over 2 hours.

All patients are monitored for bleeding in the operating table for at least 2 hours. Bleeding in excess of 100 cc's in the first hour constitutes an indication for immediate exploration. Hemoglobin, hematocrit, serum, electrolytes, PT and PTT are drawn immediately after using micro methods.

In hospital follow up is as simple as possible. All patients are given intravenous iron (IMFERON) supplementation, 2 cc per 1000 cc's of IV Infusion. When the patient is no longer receiving intravenous fluids at the prescribed rate, an Imferon infusion at 10 cc per hour remains. If the post operation hematocrit is below 22%, erythropoietin 5000 u is given subcutaneous every other day per four doses. Fluosol is not utilized.

Discussion

Open heart surgery is possible and should not be denied to Jehovah's Witnesses who have acceptable cardiac status and good probability of recovery from surgery. If precautions are taken, surgery can be safely performed. However, a strict treatment protocol must be established prior to accepting these patients. Our group in Houston, Texas, had operated Jehovah's Witnesses for over eight years with excellent results. The reluctancy to perform open heart surgery on J.W's, led us to establish the management protocols at our Hospital.

Our results this far are excellent and reflect our previous experience. Thus far, all patients have survived operation in spite of avoidance of blood transfusions. The techniques of blood conservation available to us at Hospital Pavia have been applied to all patients.

We have been impressed by the response observed in two patients that we treated with erythropoietin while in Houston. Although we have not used the hormone in Puerto Rico, we are planning a prospective study to determine its clinical effectiveness in these patients. Our goal is to avoid transfusions and its complications whenever possible.

Resumen: Los Testigos de Jehová pueden ser sometidos a operaciones cardiacas con éxito. En el Instituto Cardiovascular del Hospital Pavia, hemos operado a cinco pacientes Testigos de Jehová. De éstos, en dos se hizo cirugía de puente aortocoronario y en tres, corrección de anomalías congénitas. Estas incluyeron un enfermo con defecto interatrial (ASD) y estenosis pulmonar infundibular, una Tetralogía de Fallot y un defecto interventricular (VSD).

Nuestro protocolo del tratamiento incluye cirugía meticulosa, heparinización temprana para poder recoger en la bomba oxigenadora toda la sangre perdida, observación en sala de operaciones para rápida exploración en caso de que el paciente sufra sangrado y la administración intravenosa de compuestos de hierro. La eritropoyetina recombinante humana, aunque forma parte de nuestro protocolo de tratamiento, aún no ha sido utilizada.

Todos los pacientes sobrevivieron su cirugía y tenían excelente hemoglobina y hematocritos al momento de salir del hospital. La estadía en el hospital fluctuó entre 7 y 15 días.

1. **Ott DA, Cooley DA.** Cardiac Surgery in Jehovah's Witnesses. JAMA 1977; 238:1256-1258
2. **Lewis G, Murphy MC, Cooley DA.** Risk Factors for Cardiac Operations in Adult Jehovah's Witnesses. Ann Thoracic Surg 1991; 51:448-450
3. **Fullerton DA, Campbell DN, Whitman GJR.** Use of Human Recombinant Erythoipoietin to Correct Severe Prosperative Anemia. Ann Thoraic Surg 1991; 51:825-6
4. **Watanabe Y, Fusek, Konishi T, et al.** Autologous Blood Transfusion with Recombinant Human Erythropoietin in Heart Operations. Ann Thoracic Surg 1991; 51:767-772
5. **Levine EA, Rosen AL, Seghal LR, Gould SA, Egric JC, Mass GS.** Erythropoietin Deficiency After Coronary Artery Bypass Procedures. Ann Thoracic Surg 1991; 51:764-6

Estudios Clínicos
Clinical Studies

Usefulness of Single Fibrinopeptide a Determination in Patients with Acute Ischemic Coronary Artery Syndromes

José A. Alemán-Gómez, M.D. Angel López-Candalez, M.D. César O. Freytes, M.D., FACP*
Marly Mignucci, MT Esteban Linares, M.D. FACP

Summary: Coronary artery thrombosis plays a major role in the acute ischemic coronary artery syndromes in which fibrinopeptide A (FPA) has proved to be a sensitive marker. The purpose of this study was to determine FPA concentrations in patients with acute coronary artery syndromes and to determine if these could serve as a short-term prognostic indicator.

Single plasma FPA levels were measured in 26 patients with acute ischemic coronary artery syndromes within 24 hours of the onset of chest pain as well as in 12 patients with chronic stable angina and in 9 control subjects. Higher FPA levels were observed in patients with unstable angina whom later developed recurrence of chest pain compared to those without (8.1±3.4 vs. 3.4±2.2; p=0.01). Neither the localization of ischemia, presence of complications, need for revascularization nor short-term prognosis (6 months) correlated with the plasma FPA concentration.

Therefore, except for recurrence of chest pain in patients with unstable angina, the finding of an elevated FPA level upon admission did not provide additional information regarding clinical course and prognosis than that obtained in a detailed clinical history, physical examination and initial electrocardiogram in patients with acute ischemic artery syndromes.

Angiographic and angioscopic evidence have demonstrated that coronary artery thrombosis plays a major role in the acute coronary artery syndromes: unstable angina and myocardial infarction.[1-4] The association between activation of the hemostatic system and coronary artery disease has been previously established. In vivo, thrombosis is associated with platelet activation and release of platelets products into the systemic circulation as evidenced by increased beta thromboglobulin and platelet factor 4 in plasma.[5] Some investigators have suggested that increased levels of this factors can predict the extent of coronary pathology and ventricular dysfunction.[6, 7] Higher fibrinogen levels have been strongly associated with the incidence of ischemic heart disease even when compared to more conventional risk factors such as high blood pressure, increased total cholesterol and low levels of high density lipoprotein.[8] Serum concentrations of D-dimer (the principal breakdown fragment of fibrin) and fibrin monomer (an intermediate product of fibrin formation) have been found elevated in patients with unstable angina and myocardial infarction.[9] These findings suggest the presence of an active thrombotic process in patients with acute coronary artery syndromes and are consistent with the hypothesis that thrombus formation may have an important role in the pathogenesis of these conditions.

Fibrinopetide A (FPA), a small peptide released from the N-terminal of the alpha chain of fibrinogen upon the action of thrombin, has proved to be a sensitive marker of thrombosis not offered by any other test in the past.[10] In the clinical setting, measurement of this early release product has been found elevated in patients with unstable angina and with evolving myocardial infarction.[11] The possibility that the concentration of this marker of thrombosis could predict clinical course and prognosis motivated this investigation. The purpose of this study was to determine FPA concentrations in patients with acute coronary artery syndromes and to determine if FPA concentration could serve as a short-term prognostic indicator in the same population of patients.

Methods

Study Population

The population with acute coronary artery syndromes consisted of patients admitted to the Coronary Care Unit or the Intermediate Coronary Care Unit of the San Juan Veterans Affairs Medical Center with ischemic chest pain associated with electrocardiographic changes and onset of symptomatology of less than 24 hours. Descriptions of chest pain felt to be consistent with ischemic heart disease included substernal heaviness, tightness, choking or squeezing lasting minutes or hours. At least one of the

From the Hematology and Cardiology Sections, Medical Service, San Juan Veterans Affairs Medical Center, San Juan, Puerto Rico

**Present address and to whom correspondence about manuscript should be forwarded: César O. Freytes, MD, FACP, University of Texas Health Science Center, Medicine/Hematology, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, Texas 78284-7880, Business phone (512) 617-5268*

Presented in part at the American College of Physicians Annual Scientific Meeting held in San Juan, Puerto Rico, 1989.

following electrocardiographic changes had to be present in order to be included in the study: ST-segment with convex upward elevation or depression from the baseline in consecutive leads of more than 1 mm.; broad base hyperacute T-wave with or without associated ST-segment changes, low voltage T-wave with or without associated ST-segment changes, low voltage T-wave in limb leads, negative T-wave in a aVL lead, or inverted T-waves; Q-wave lasting at least 40 milliseconds and at least 30% of the R-wave height in whites and 25% in blacks. The patients with acute coronary artery syndromes were stratified as patients with unstable angina (n=11) or acute myocardial infarction (n=15). Unstable angina was defined as angina of new or recent onset or angina occurring at rest.

The study population also included patients with history of chronic stable angina with recent increase in intensity, frequency or duration of pain up to 4 weeks prior to admission or angina lasting more than 30 minutes not relieved by the use of sublingual nitroglycerine. Patients with myocardial infarction presented the same symptomatology of patients with unstable angina and in addition electrocardiographic changes suggesting an injury pattern with acute upward convexity of the ST-segment with hyperacute T-waves in consecutive leads, with a CPK-MB fraction equal or greater than 4% of the total CPK value. The chronic stable angina population consisted of 12 patients with known history of coronary artery disease without chest pain for the previous 4 weeks. The control population consisted of 9 subjects without known medical disorders nor family history of coronary artery disease, taking no medications. This study was aproved by the Human Studies Committee of the San Juan Veterans Affairs Medical Center and all patients and controls gave writteen informed consent.

Exclusion criteria included: factors predisposing to thrombosis such as neoplasia, severe infection, collagen disorders, glomerulopathies, use of oral contraceptive pills or estrogen preparations, use of anticoagulants during the previous three months, history of disorders of hemostasis, chronic renal failure, surgical or invasive procedure during the previous month, pregnancy, and inability to give informed consent.

The following information was recorded for each patient: evolution of the acute ischemic coronary artery syndrome, recurrence and duration of chest pain while hospitalized, development of heart failure or hemodynamicm compromise, need for cardiac catheterization or surgery, arrythmias, recurrence of ischemic events within 6 months of discharge, and survival.

Fibrinopeptide A Measurement

Single plasma determinations of FPA were obtained as soon as possible after admission, but no later than 24 hours after the onset of chest pain. Blood samples were obtained prior to the institution of thrombolytic or anticoagulant therapy.

FPA was quantitated by radioimmunoassay (RIA, Byk-Sangtec Diagnostica, Germany) as previously described.[11] Briefly, sample collection was done by flawless venipuncture, with the tourniquet removed after the needle was inserted into the vein, into prepared tubes containing 0.5 ml. of anticoagulant (EDTA,aprotinin and a thrombin inhibitor). The blood and the anticoagulant were mixed gently by inverting the tubes several times. The samples were centrifuged at 2,000 g for a minimum of 20 minutes, within one hour of collection. Plasma samples assayed within 24 hours were stored at 4 degrees Centigrade, others were stored at -20 degrees Centigrade until assayed.

Statistical Analysis

Values for FPA levels are given as mean±standard deviation. Statistical analysis were performed using the Student's t-test for unpaired variables. Probability levels less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

Plasma FPA levels were measured in 26 patients with acute ischemic coronary artery syndromes: 11 with unstable angina and 15 with myocardial infarction within 24 hours of the onset of chest pain in 12 patients with chronic stable angina and in 9 control subjects.

The concentrations of FPA obtained within 24 hours of the onset of chest pain in patients with unstable angina, myocardial infarction, chronic stable angina as well as controls is illustrated in Table I. The concentration of FPA was higher in patients with chronic stable angina, unstable angina and myocardial infarction when com-

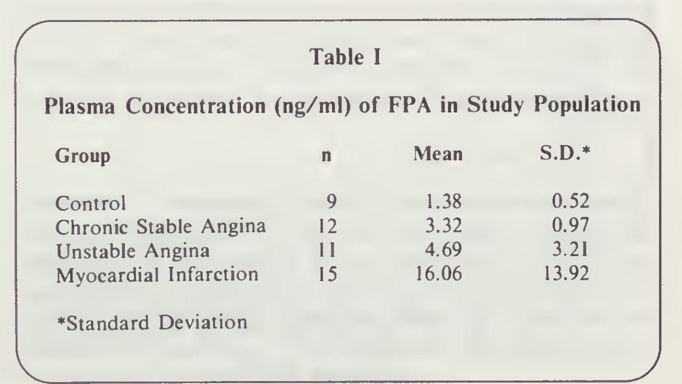


Table I

Plasma Concentration (ng/ml) of FPA in Study Population

Group	n	Mean	S.D.*
Control	9	1.38	0.52
Chronic Stable Angina	12	3.32	0.97
Unstable Angina	11	4.69	3.21
Myocardial Infarction	15	16.06	13.92

*Standard Deviation

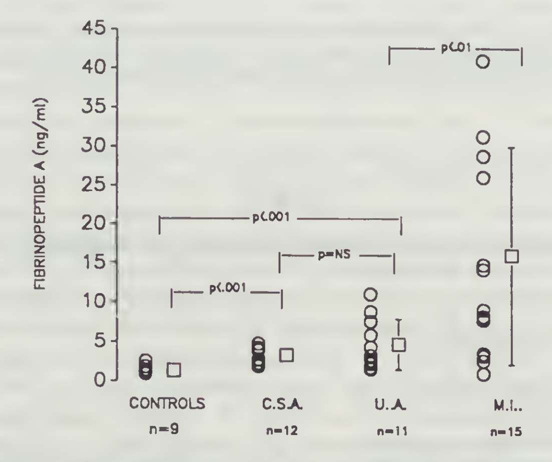


Figure 1. Plasma fibrinopeptide A concentrations in patients with myocardial infarction (M.I.), unstable angina (U.A.), chronic stable angina (C.S.A.) and controls. The sampling interval was up to 24 hours since the onset of chest pain. The squares denote then mean value for the corresponding subgroup and the empty circles are the individual values for each subject. NS: not significant; n: number.

pared to controls. These differences were statistically significant. Nevertheless, the FPA concentration was not statistically significantly different between patients with unstable angina and chronic stable angina (figure 1).

Seventy-five percent of patients with chronic stable angina, 73% of patients with unstable angina and 93% of patients with myocardial infarction had increased FPA concentrations two standard deviations above controls (>2.42ng/ml.)

The FPA concentration determinations were analyzed in relationship to the interval of time elapsed from the onset of chest pain in patients with acute myocardial infarction. As expected, as the time interval increased from the onset of chest pain, the concentration of FPA decreased (fig. 2). In view of the above, the FPA concentration determinations obtained before and after 12 hours of the onset of chest pain in patients with acute myocardial infarction were analyzed (table II). The FPA concentration determinations obtained within 12 hours after the onset of chest pain were higher compared to FPA concentrations obtained 12 hrs. after the onset chest pain as illustrated in fig. 3, this difference was statistically significant ($p < 0.001$).

Determinations of FPA concentration were obtained in less than 12 hours of the onset of chest pain in 10 of 11

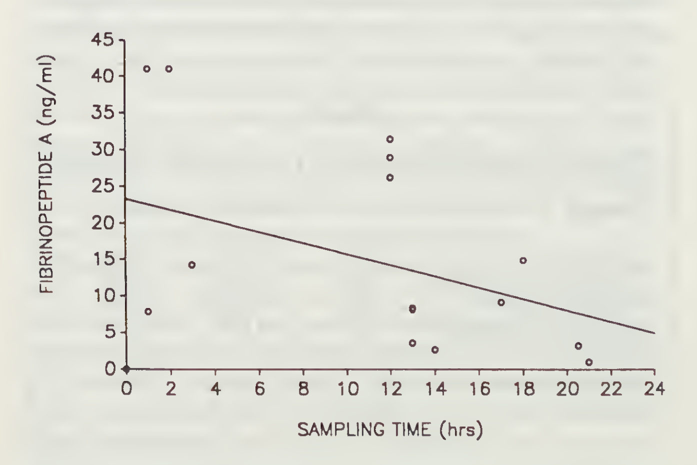


Figure 2. Plasma fibrinopeptide A concentrations in patients with acute myocardial infarction according to the sampling time since th eonset of chest pain. Empty circles denote individual FPA determinations.

Table II

Plasma FPA Concentration (ng/ml) According to Sampling Interval

Group	n	Mean	S.D.*
Unstable Angina 12 hours or less	10	4.83	3.35
Myocardial Infarction 12 hours or less	7	27.18	12.55
Myocardial Infarction More than 12 hours	8	6.34	4.57
Myocardial Infarction Total Group	15	16.06	13.92

*Standard Deviation

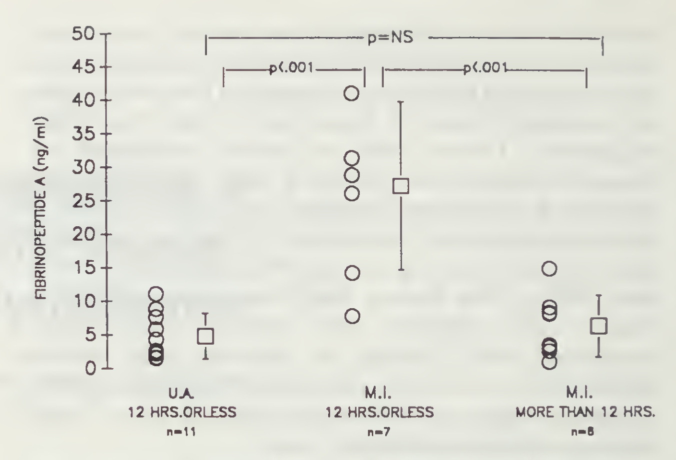


Figure 3. Plasma fibrinopeptide A concentrations in acute ischemic coronary artery syndromes: unstable angina (U.A.) and myocardial infarction (M.I.) according to sampling interval. The small squares denote the mean value for the corresponding subgroup and the empty circles are the individual values for each subject. NS: not significant; n: number

patients with unstable angina. When these FPA concentrations were compared to FPA concentrations obtained within 12 hrs. of the onset of chest pain in patients with acute myocardial infarction there was a statistically significant difference between both groups (fig. 3). In contrast, when the FPA concentrations of the same group of patients with unstable angina whose FPA determinations were obtained within 12 hours of the onset of chest pain where compared to patients with acute myocardial infarction in which FPA determinations were obtained after 12 hrs. of the onset of chest pain, no statistically significant difference was observed (fig. 3).

Three of the 11 patients (27%) with unstable angina had recurrence of chest pain during hospitalization and their FPA concentrations were significantly higher from those patients with unstable angina who did not develop recurrent chest pain (8.1 ± 3.4 vs 3.4 ± 2.2; $p=0.01$). Since no patient with acute myocardial infarction developed recurrent chest pain and no patient with unstable angina progressed to acute myocardial infarction, it was impossible to do a similar analysis in those groups of patients.

Complications were observed only among patients with acute myocardial infarction and included: two cases of pericarditis, one case of ventricular septal rupture, one episode of ventricular tachycardia and one instance of right bundle branch block. No relationship between the development of complications and the FPA concentration was found even when FPA concentrations obtained within 12 hours of the onset of chest pain were analyzed ($p=.26$, data not shown).

Three patients with unstable angina and three patients with acute myocardial infarction required revascularization procedures. When analyzed, their FPA concentrations were not statistically different from those patients not requiring revascularization procedures (data not shown).

No relationship was found between the localization or extension of ischemia or infarction and the FPA concentration (data not shown). No patient died during the study period.

Discussion

We found abnormally high FPA plasma concentrations obtained within 24 hrs. of the onset of ischemic chest pain in patient with chronic stable angina, unstable angina and acute myocardial infarction. This is in accordance with previous data[7] where similar patient populations with stable angina or with acute myocardial infarction had elevated concentrations of FPA. Nevertheless, in our group of patients the concentration of FPA was not statistically different between patients with unstable angina and chronic stable angina. This contrasts with the experience of a Canadian group[12] that concluded that mean plasma levels of FPA were significantly higher in patients with unstable angina compared to patients with stable angina. If this difference is due to the limited number of patients in both studies or to some other biologic variable is hard to determine from the available data since the range of FPA concentrations in our population of patients with acute coronary artery syndromes and chronic stable angina is similar to other published studies.[11, 13, 14]

When FPA concentrations were analyzed taking into consideration the time elapsed from the onset of chest pain to the time of FPA determination, it was clear that patients in whom levels were measured within 12 hrs. of the onset of chest pain had statistically significant higher levels compared to patients in whom the determination was done after 12 hrs. of the onset of chest pain. This corroborates the Washington University experience,[11] where they sequentially measured the FPA concentrations associated with evolving infarction in patients admitted to the cardiac care unit early after the onset of symptoms. They found that FPA concentrations were highest in patients with acute myocardial infarction from whom samples were obtained soon after the onset of symptoms. The fact that 10 of our 11 patients with unstable angina had FPA determinations within 12 hours of the onset of chest pain precluded a similar analysis in the population of patients with unstable angina.

It can be concluded from our data and from previous studies that FPA is a sensitive marker of the thrombotic process in coronary artery disease, specially after the thrombotic event and that in most studies, FPA has been elevated in acute coronary artery syndromes. In view of the above data, it is conceivable that FPA concentrations could serve as a biological marker of the activity of coronary artery disease, that could be of help in the evaluation and management of patients with acute coronary artery syndromes. With this idea in mind we analyzed the clinical course of patients with these syndromes for 6 months after the acute event to see if several factors of the clinical course, including complications, could be correlated with the degree of FPA concentration.

In our study 27% of patients with unstable angina had recurrence of chest pain during hospitalization. The FPA concentrations of those patients were significantly higher than those of patients with unstable angina that did not develop recurrent chest pain. Since no patient with acute myocardial infarction developed recurrent chest pain and no patient with unstable angina progressed to an acute myocardial infarction, it was impossible to study the predictive value, if any, of FPA in this setting. It would be of interest to study a larger number of patients for a longer period of time that includes patients with unstable angina that progress to myocardial infarction to see if FPA concentration could be of predictive value in this clinical situation.

Complications were observed only among patients with acute myocardial infarction and no relationship between the development of complications and the FPA concentration was found. Also, no correlation was found between the FPA levels and the need for revascularization, the site or extent of ischemia or infarction, nor the short-term prognosis in patients with acute coronary artery syndromes. If this is due to the small number of subjects in our study, the great variability of FPA values among each group or to other biologic variables is difficult to determine from our data. Studies of larger group of patients for a longer period of time will be necessary to determine if this sensitive marker of thrombosis would be of help in determining prognosis of patients with acute coronary artery syndromes. In the meantime our limited data suggest that since FPA concentration above two standard deviations were found in the majority of patients with chronic stable angina as well as in patients with unstable angina an acute myocardial infarction, the finding of an elevated concentration of FPA is a marker for the thrombotic process but does not give additional information than that found in a detailed clinical history, physical examination and initial electrocardiogram, with the possible exception of recurrent chest pain in patients with unstable angina.

Resumen: **Trombosis de las arterias coronarias juega un papel importante en los síndromes agudos isquémicos cardíacos en los cuales el fibrinopeptido A (FPA) ha probado ser un marcador sensitivo. El propósito de este estudio fue medir las concentraciones de FPA en esta población de pacientes y determinar si estos pueden servir de indicador pronóstico a corto plazo.**

Concentraciones de FPA fueron obtenidas durante las primeras 24 horas después del inicio del dolor de pecho en pacientes con síndromes agudos isquémicos cardíacos, al igual que en 12 pacientes con angina crónica estable y 9 individuos controles. Las concentraciones de FPA fueron mayores en pacientes con angina inestable que subsecuentemente desarrollaron dolor de pecho después del episodio agudo en comparación con aquellos pacientes sin dolor de pecho después del episodio agudo (8.1 ± 3.4 vs. 3.4 ± 2.2; $p=0.01$). Ni la localización del área isquémica, presencia de complicaciones, necesidad de revascularización, ni el pronóstico a corto plazo (6 meses) correlacionaron con la concentración plasmática de FPA.

Por lo tanto concluimos que con la excepción de la recurrencia de dolor de pecho en pacientes con angina inestable, el hallazgo de concentraciones altas de FPA al tiempo de la admisión no provee información adicional referente al curso clínico y pronóstico en adición a un buen historial, examen físico y electrocardiograma en pacientes con síndromes agudos isquémicos cardíacos.

References

1. **Capone G, Wolf N, Myer B, Meister S.** Frequency of intracoronary artery filling defects by angiography in angina pectoris at rest. Am J Cardiol 1985; 46:403-6
2. **De Wood M, Spores J, Notske J.** Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural infarction. N Engl J Med 1980; 303:897-902
3. **Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J.** Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. Circulation 1988; 77:1213-20
4. **Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, et al.** Coronary angioscopy in patients with unstable angina pectoris. N Engl J Med 1986; 315:913-9
5. **Sobel M, Salzman EW, Davies GC. Circulating platelet products in unstable angina pectoris. Circulation 1981; 63:300-5**
6. **Gallino A, Haeberli A, Baur HR, Straub PW.** Fibrin formation and platelet aggregation in patients with severe coronary artery disease: relationship with the degree of myocardial ischemia. Circulation 1985; 72:27-30
7. **Van Hulstein H, Kolff J, Briet E, Van der Laarse A, Bertina R.** Fibrinopetide A and beta thromboglobulin in patients with angina pectoris and acute myocardial infarction. Am Heart J 1984; 107:39-45
8. **Yarnell JWG, Barker IA, Sweetham P, et al.** Fibrinogen, blood viscosity and white blood cell count are major risk farctors for ischemic heart disease. The Caerphylli and Speedwell collaborative heart disease studies. Circulation 1991; 83:1361-5
9. **Kruskal JB, Commerford PJ, Franks JJ, Kirsch RE.** Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. N Engl J Med 1987; 317:1361-5
10. **Walenga JW, Fareed J, Mariani G, Messmore HL, Emanuele RM.** Diagnostic efficacy of a simple radioimmunoassay test for fibrinogen/fibrin fragments containing the B beta 15-42 fragment. Sem Thromb Hemost 1984; 10:252-63
11. **Eisenberg PR, Sherman LA, Schectman K, Perez J, Sobel BE, Jaffe AS.** Fibrinopeptide A: a marker of acute coronary thrombosis. Circulation 1985; 71:912-8
12. **Theroux P, Latour JG, Leger-Gauthier C, De Lara J.** Fibrinopeptide A and platelet factor levels in unstable angina pectoris. Circulation 1987; 75:156-62
13. **Nichols AB, Owen J, Kaplan KL, Sciacca RR, Cannon PJ, Nossel HL.** Fibrinopeptide A, platelet factor 4, and B-thromboglobulin levels in coronary artery disease. Blood 1982; 60:650-4
14. **Neri Serneri GG, Gensini GF, Carnovali M, et al.** Association between time of increased fibrinopeptide A levels in plasma and episodes of spontaneous angina: A controlled prospective study. Am Heart J 1987; 113:672-8

Artículos Especiales
Special Articles

Cardiopulmonary Resuscitation Personal Choices of Physicians and Nurses*

José Ramírez Rivera, M.D., FACP, FCCP** Ismael Velázquez, M.D.***
Francisco Jaume Anselmi, M.D., FACP, FACC****

Summary: **Ninehundred and twenty two attending physicians, residents and graduate nurses in five hospitals were requested to state their personal preference to receive either cardiopulmonary resuscitation (CPR) or intubation and mechanical ventilation (MV) when given three estimated outcomes: 1) complete recovery, 2) important loss in mental and physical functions, c) persistent unconsciousness. They also could choose not to accept either procedure.**

Seventy three percent would accept CPR and 70 percent MV, only if complete recovery was likely. Thirteen percent would accept CPR and MV if important losses of function were likely. Eight percent would accept CPR and 5 percent would accept MV if recovery of consciousness was unlikely. Six percent would not accept CPR and eleven percent would not accept MV under any circumstance.

Men and women differed in the choice of outcomes which made resuscitation acceptable to them ($p < .001$). More women than men would accept CPR and MV if complete recovery was likely and were unwilling to accept CPR or MV under any circumstance at all. Half as many women as men would accept MV if they were likely to remain unconscious. Choices also varied with age and professional training. There are large individual differences as to how physicians and nurses would like their personal cardiopulmonary arrest to be managed. Their choice is appropriately influenced by the expected outcome and seems to be influenced by the local hospital setting.

In 1976 two events coincided to open a new era of legal and ethical discussions in the practice of medicine: the recommendation for optimum care of the hopelessly ill made by the Critical Care Committee of the Massachusetts General Hospital,[1] and the decision of the Supreme Court of New Jersey *In the Matter of Karen Quinlan.*[2]

The Critical Care Committee recommended that in some patients a "selective limitation of therapeutic measures" was appropriate (Class C) and that in others only measures to insure maximum comfort of the patient should be continued or instituted (Class D). "The patients resuscitation status should be... recorded". The New Jersey court pondered the duty of the state to preserve life versus the right to privacy of a human being. It decided that keeping alive Karen Ann Quinlan in a comatose state should be decided by her doctors and the patients family, not by the courts.

Two years earlier the American Medical Association had published guidelines on the use of cardiopulmonary resuscitation (CPR).[3] The guidelines stated: "Physicians have an obligation to initiate CPR in any instance *in which it is medically indicated*" (emphasis ours). The guidelines also stated: "Cardiopulmonary resuscitation is not indicated in certain situations, such as in cases of terminal irreversible illness where death is not unexpected or where prolonged cardiac arrest dictates the futility of resuscitation efforts. Resuscitation in these circumstances may represent a positive violation of an individuals right to die with dignity".

The emerging a consensus in the last 15 years has made do not resuscitate (DNR) orders ethically acceptable,[4-7] but we believe that DNR's orders are not written frequently enough. The information that would irresistibly lead to this order is frequently not sought.[8] Patients often are not fully informed of their clinical situation; frequently their life goals are not elicited or considered.

In a previous study we explored the opinion of 104 hospitalized competent Puerto Rican in regard to their willingness to undergo CPR or intubation and mechanical ventilation.[8] In this study we though appropriate to explore with a similar questionnaire the personal views of professionals who provide this form of treatment in five Puerto Rican hospitals.

Methods

Attending physicians, residents and graduate nurses from five Puerto Rican health-care institutions were queried about their willingness to undergo CPR or intubation and mechanical ventilation (MV) in case of a cardiopulmonary arrest. A single page written questionnaire was developed to document whether they would accept CPR or MV under the following three estimated outcomes or whether they were unwilling to undergo the procedures:

a) if there was an opportunity to recover completely
b) if recovery of consciousness was likely although with important loss in mental and physical functions

---

*From the Department of Medicine, University of Puerto Rico, School of Medicine, La Concepción Hospital, San Germán and the Ambulatory Care Service of the San Juan Veterans Administration Medical Center
**Professor of Medicine, University of Puerto Rico School of Medicine
***Senior Resident Concepción Hospital
****Chief of Medicine, La Concepción Hospital, San Germán

c) if recovery of consciousness was unlikely
d) unwilling to accept procedures under any circumstance

The study was performed during the 12 week period, of February 15 through May 15, 1990 in two teaching hospitals of the Western Health Region: La Concepción Hospital, a community hospital, and the Mayaguez Medical Center, a regional tertiary facility. The questionnaire was also answered by attending physicians, residents and graduate nurses in two teaching institutions in the San Juan Metropolitan Area: the University Hospital and the San Juan Municipal Hospital. Physicians and nurses in a hospital dedicated to workmen compensation cases in San Juan, the Industrial Hospital, were also queried. Personal preferences of attending physicians, residents and graduate nurses were analyzed separately in terms of geographic location, sex, age, and occupation.

A statistical analysis was performed using the microcomputer program *Statistical Package for Social Sciences (SPSS/PC), Version 1.10.* The Chi-square test was used to determine the independence among the combination of variables. In addition to the Chi-square we conducted the hypothesis test of the proportion assuming the parameters under study behaved as a normal distribution. We then computed the significant level P at which the hypothesis of equal proportions was rejected. P values below .05 were considered statistically significant.

Results

Nine hundred twenty two physicians and graduate nurses in the five hospitals answered the questionnaire (Table 1). There were five hundred seventy women and three hundred fifty two men. They ranged in age from 22 to 69. Men's mean age was 36 and women's mean age was 34. Two hundred thirty four were attending physicians, most with academic appointments; one hundred fifty seven were residents and five hundred thirty one were graduate nurses. The mean age of attending physicians, residents and graduate nurses was 41, 30 and 34, respectively.

Seventy three percent of the health professionals would accept CPR and seventy percent would accept MV, only if complete recovery was likely. Thirteen percent would accept both CPR and MV even if important losses of function were likely. Eight percent would accept CPR and 5 percent would accept MV if recovery of consciousness was unlikely. Six percent would not accept CPR and eleven percent would not accept MV under any circumstance.

Regional Differences

The answers of attending physicians and graduate nurses in the San Juan Metropolitan area hospitals and in the two hospitals in the Western Health Region did not differ significantly with respect to their willingness to have (CPR (Fig. 1) There was a difference in regard to mechanical ventilation (Fig. 2): Twice as many graduate nurses in the western health region would not accept MV under any circumstance ($p < .0001$). All of the residents in the Metropolitan area elected to have CPR or MV

Table I

Demographic Characteristics of the Population (N:922) and their Location

In	Numbers	Percent of Total Each Group
Sex		
Male	352	38.0
Female	570	62.0
Occupation/Age		
Attendings (N:234)		
27-40	129	54.9
41-50	52	21.9
51-69	54	23.2
Residents (N:157)		
22-30	97	61.8
31-40	60	38.2
Graduate Nurses (N:531)		
22-30	247	46.5
31-40	169	31.8
41-64	115	21.7
Location		
Hosp. de la Concepción	204	22.1
Mayaguez Med. Center	143	15.5
University Hospital	361	39.2
Industrial Hospital	95	10.3
San Juan City Hospital	119	12.9

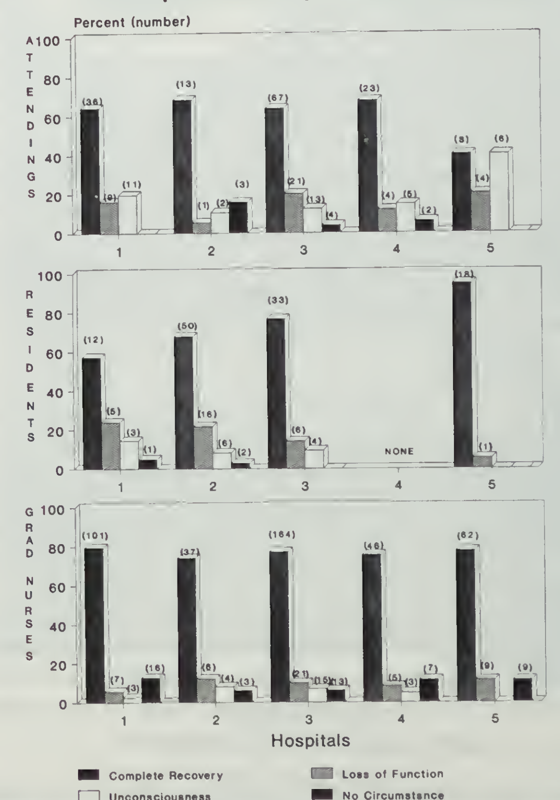


Figure 1. Willingness of attending physicians, residents and graduate nurses to have cardiopulmonary resuscitation depending on expected outcome or under no circumstance. 1. La Concepción Hospital, San Germán, 2. Mayaguez Medical Center, 3. University of Puerto Rico Hospital, 4. Industrial Hospital, 5. San Juan City Hospital.

(Fig. 2) By was of contrast, in the western region three percent would not accept CPR and seven percent would not accept MV under any circumstance.

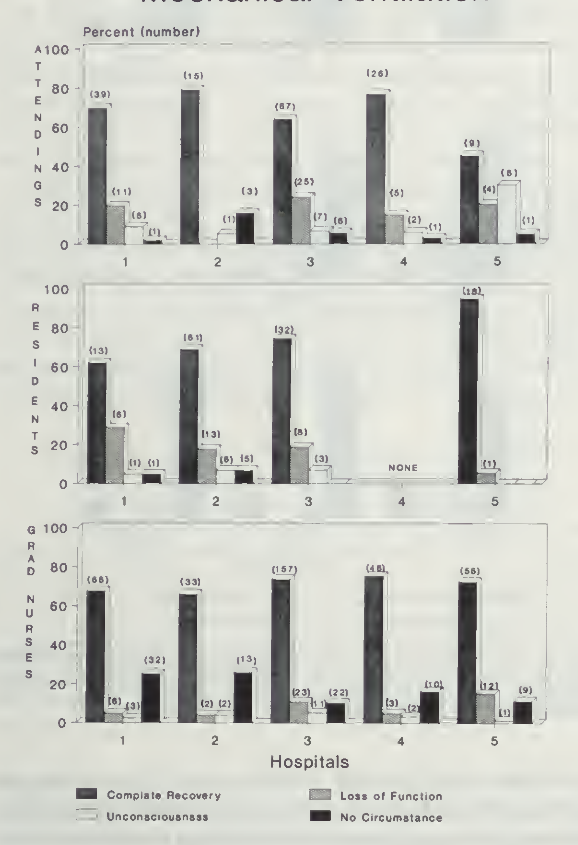


Figure 2. Willingness of attending physicians residents and graduate nurses to be subjected to mechanical ventilation depending on expected outcome or under no circumstance. 1. La Concepción Hospital, San Germán, 2. Mayaguez Medical Center, 3. University of Puerto Rico Hospital, 4. Industrial Hospital, 5. San Juan City Hospital

Differences between sexes

More women than men would accept CPR and MV if complete recover was likely (Table 2). Twice as many men as women would accept CPR and MV even if important losses of function were likely. Also, twice as many men would accept CPR and almost three times more men would accept MV if they were likely to remain unconscious. Almost twice as many women as men were unwilling to accept CPR or MV under any circumstance.

Differences among age groups and professions

There were differences in age and professions with regard to CPR and MV (Fig. 3-4). Middle age attending physicians (ages 41 to 50) were three times as willing to have CPR ($p < .014$) and twice as many were willing to be placed on mechanical ventilation ($p < .021$), if important losses of mental and physical function were likely as compare to older attending physicians. Nearly four times as many attending physicians between the ages 51 to 69 as compare with attending physicians ages 27 to 40 were willing to be placed on MV ($p < .016$).

Residents age 31 to 40 were almost twice as willing to have CPR as Residents ages 22 to 30 if important loss of mental and physical function was likely ($p < .019$). Three times as many residents ages 31 to 40 would elect not to be placed on MV as compared with residents ages 22 to 30 under any circumstance ($p < .023$)

Graduate nurses ages 22 to 30 were twice as willing to have CPR and to receive MV if important losses of mental and physical function were likely as compared with graduate nurses ages 31 to 40 and 41 to 64 ($p < .027$). But, almost twice as many of the younger graduate nurses were unwilling to be intubated as compared to nurses 31 to 40 and 41 to 64 ($p < .005$).

No differences were noted in the choices of CPR and MV among attending physicians and among residents with a single exception: Three times as many attending physicians, mostly in the age group 22 to 30, were willing to be intubated even if recovery of consciousness was unlikely ($p < .009$).

Table 2

Sex Difference in Willingness to be Subjected to Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) or Mechanical Ventilation (MV) Based on Three Expected Outcomes Differences in Unwillingness to Accept these Procedures under any Circumstance

	CPR			MV		
Expected outcome	**Men Percent**	**Women Percent**	**P Value***	**Men Percent**	**Women Percent**	**P Value***
Complete recovery	66	77	.001	65	74	.001
Loss of function	18	9	.001	19	10	.001
Unconsciousness	12	6	.001	8	13	.001
Unwilling	4	8	.008	8	13	.001

*P value for the comparison between groups

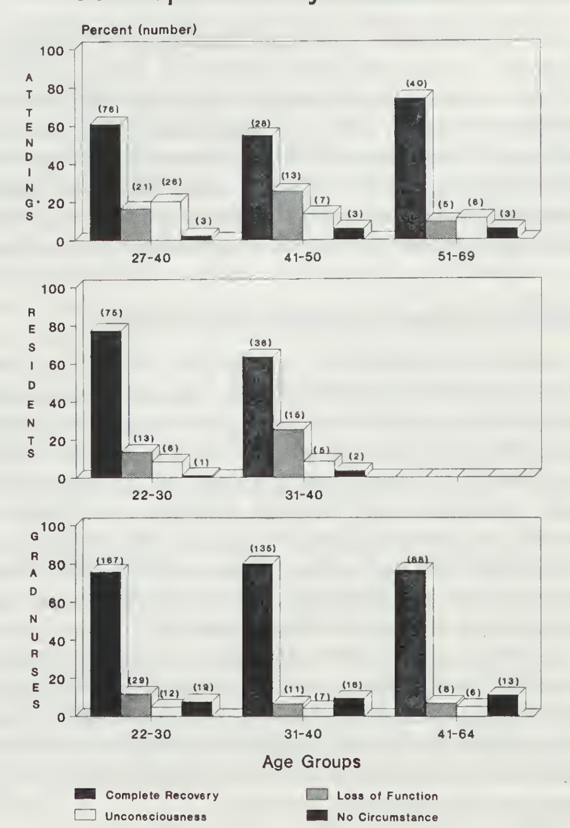


Figure 3. Age difference in the willingness of attending physicians, residents and graduate nurses to have cardiopulmonary resuscitation depending on expected outcome or under no circumstance.

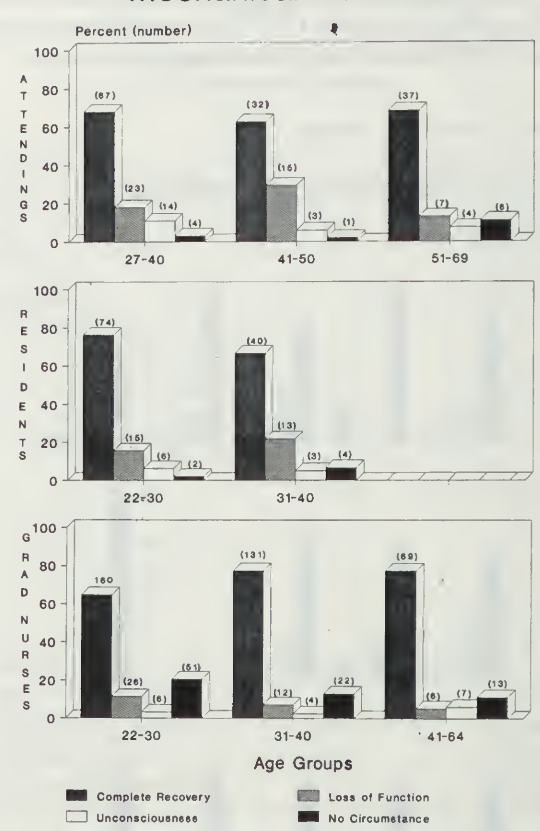


Figure 4. Age difference in the willingness of attending physicians, residents, and graduate nurses to be subjected to mechanical ventilation depending on expected outcome or under no circumstance.

Comment

Physicians and nurses, like their patients, have varied individual opinions as to how they wouls like their personal cardiopulmonary arrest to be managed. Their choice is appropriately influenced by the expected outcome and it may be influenced by the current practice in the hospital they work.

It is not surprising that 73 percent of health professionals from teaching hospitals would accept CPR and MV only if complete recovery is likely. It is informative, however, that six percent would choose not to be resuscitated whatever the circumstance of their cardiopulmonary arrest. Analysis showed professional differences in this choice: 9 percent of nurses elected this option but only 3.8 percent of attending physicians and 1.9 percent of residents did so.

Professionals in the two regions differed significantly in regard to the choice to forego resuscitation. While in the Mayaguez Medical Center 16 percent of residents chose not to be resuscitated under any circumstance, in the San Juan City Hospital neither attending physicians nor residents, and, at the University Hospital, none of the residents elected that option. This difference may be explained, at least in part, by differing standards of practice in the teaching institutions. In the San Juan Metropolitan Area nearly all of the housestaff, and many of the senior staff, are graduates of the School of Medicine of the University of Puerto Rico. In the Western Region more than one half of the residents, and many of the senior staff, are graduates from foreign medical schools. They have a less interventionist view of medical care. The interventionist enthusiasm of the attending physicians and the medical residents at the San Juan City Hospital was not shared, however, by the hospital's nursing staff: 11.3 percent of their graduate nurses would not allow CPR under any circumstance.

Men were more willing than women to accept CPR and MV even if important losses of function were probable or if it was likely that they would remain unconscious. In Spanish settings, an perhaps elsewhere, there is a greater opportunity and willingness for men to be cared for at chronic care facilities. For this reason, women may be less willing to become disabled and dependent.

Physicians became less interventionist with age. Older attending physicians, ages 51-69, were more concerned than younger physicians about important losses of function and remaining unconscious. While 39 percent of attending physicians ages 41-50 and 33 percent of residents ages 31-40 chose to be resuscitated with these expected outcomes only 20 percent of the older attending physicians ages 51-69 elected to do so. The change in opinion as death approaches and disease progresses is the most important reason for the review of advance directives as circumstances change.

Although health professionals have been queried

about the elements they consider in making decisions about life prolongation,[9] we have found no well represented inquiry about their personal views if they were to become patients. It is clear that individual opinions are quite variable. And, similar to what has been noted in patients[8, 9] most health professional elect to be resuscitated only if complete recovery without important losses of function is expected.

A frank communication between a sensitive and caring physician and a competent patient has no substitute. Neither physicians nor patients' spouses predict patients wishes consistently.[10] Competent patients should, therefore, be asked their treatment goals and, certainly, their personal views about life-sustaining treatments.

Patients do not shun discussing this subject with their physicians. If fact, they are more satisfied with their physicians when they are given the opportunity to discuss CPR and other contingencies of severe illness.[11-12] As of December 1, 1991, Section 4206 of Public Law 101-508, has mandated that all hospitals receiving medicare payments inform their patients on admission of their rights to formulate advance directives.

Acknowledgement

We are indebted to Ms. Aida Pacheco, RN, Mayaguez Medical Center, Ms. Margarita Ortíz, RN, University Hospital, Ms. Carmen Kalsic, RN, from the Industrial Hospital and Ms. Dalila Alonso, RN, San Juan City Hospital for obtaining the information from the graduate nurses in their institutions. We are also indebted to Armando Gutiérrez, MD for helping collect the data at the Mayaguez Medical Center, Ana Mañana, MD for her invaluable help in data reduction in and processing and Benjamin Colucci, Ph.D. for assistance in statistical analysis.

Resumen: Se les pidió a 922 médicos instructores, residentes y enfermeras graduadas en cinco hospitales que nos señalaran su preferencia personal con relación a recibir resucitación cardiopulmonar (CPR) e intubación y ventilación mecánica (VM) ante tres probabilidades: 1) recuperación completa 2) pérdidas importantes mentales y físicas 3) coma persistente. También podían negarse a aceptar ningún procedimiento.

Setentitrés porciento aceptarían CPR y 70 por ciento VM sólo si una recuperación completa era probable. Trece por ciento aceptarían CPR y VM si era probable que tuviesen pérdidas importantes mentales o físicas. Ocho por ciento aceptarían CPR y 5 por ciento aceptarían VM si era probable que no salieran de coma. Seis por ciento no aceptarían CPR y 11 por ciento no aceptarían VM bajo ninguna circumstancia.

Hombres y mujeres escogieron probabilidades diferentes que le harían una resucitación aceptable a ellos ($p < .001$). Mas mujeres que hombres aceptarían CPR y VM si una completa recuperación era probable y no aceptarían CPR ni VM bajo ninguna circumstancia. Menos mujeres que hombres aceptarían VM si la probabilidad fuese no salir de coma. La edad y profesión fueron factores en la selección. Hay diferencias individuales importantes con relación a la manera que médicos y enfermeras quieren ser atendidos en caso de un paro cardiorespiratorio. Su selección es apropiadamente influenciada por el resultado esperado y parece ser que sea influenciada por el ambiente hospitalario local.

References

1. **Pontoppidan H, Aboot WM, Brewster DC et al.** Optimun care in the hopelessly ill; A report of the Critical Care Committee of the Massachusetts General Hospital New Eng J Med 1976; 295:362-364
2. ***In re Quinlan,*** 70NJ 10, 355 A2d 647 (1976) cert denied 429 US 922 (1976
3. Standards for cardiopulmonary resuscitation (PR) and emergency care (ECC). V Mediocolegal considerations and recommendations JAMA 1974; 864-866
4. **Amundsen DW.** The Physician's obligation to prolong life: A medical duty without classical roots Hastings Cent Rep 1978; 8:23-30
5. **Wozer SH, Adelstein SJ, Cranford RE, et al.** The physician's responsibility toward hopelessly ill patients N Eng J Med 1984; 310:955-959
6. **Tomlinson T, Brody H.** Ethics and communication in do not resuscitate orders N Eng J Med 1988; 318:43-46
7. **Johnsson PV, McNamee M, Campion EW.** The do-not-resuscitate order. A profile of its changing use. Arch Intern Med 1988; 148:2373-2375
8. **Ramírez-Rivera J.** Cardiopulmonary resuscitation: What patients say. Bol Asoc Med PR 1990; 82:119-124
9. **Kohn M, Menon G.** Life prolongation views of elderly outpatient and health care professionals JAGS 1988; 36:840-844
10. **Uhlmann RF, Pearlman RC, Cain Kc.** Physicians and spounses predictions of elderly patients' resuscitation preferences. J Gerentol 1988; 43:M115-M121
11. **Finacane TE, Shunway JM, Powers RL, D'Alessandri RM.** Planning with elderly patients for contingencies of severe illness J Gen Intern Med 1988; 3:1322-1325
12. **Shmerlin RH, Bedell SE, Lillienfeld A, Delbanco TL.** Discussing cardiopulmonary resuscitation: a study of elderly patients. J Gen Intern Med 1988; 3:317-321
13. Guidelines for appropriate use of do-not-resuscitate orders JAMA, 1991; 265:1868-1871

Hypertension: Pathophysiologic-Based Management Part II

Arturo Medina-Ruiz, M.D., F.A.C.C.

Summary: The therapy for hypertension utilizing diuretics and beta-blockers induces metabolic and biochemical alterations that blunt the possible beneficial effects of blood pressure reduction in coronary artery disease risk. The utilization of other antihypertensive medications with the capacity of improving cardiovascular risk factors, like diabetes and dyslipidemias is recommended.

"The initial goal of antihypertensive therapy is to achieve and mantain diastolic pressure at less than 90mm Hg. A reasonable further goal is the lowest diastolic pressure consistent with safety and tolerance".

This opening statement is the position of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in the 1980 report, and still valid today, to the best of my knowledge. The implications of the data from Framingham, PROCAM, Helsinski, and other epidemiological studies suggest that we most consider the effects of antihypertensive agents on other cardiovascular risk factors, as well as on concomitant illnesses and quality of life. The "ideal" agent should reduce hypertension effectively with minimal side effects. It should also avoid adverse metabolic changes that may blunt the beneficial effects of blood pressure reduction on coronary heart disease risk. It has to be safe and should not impair exercise capacity or quality of life. The cost should be reasonable to make it accessible to most patients.

According to Urban Health[2] during the decade of the 70's there was a significant decline of 42% mortality associated to strokes, and only a 27% reduction in mortality asociated to coronary heart disease (CHD). This trend in reduction is supported by data from the National Center for Health Statistics and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The decline is observed to occur after the start of the National High Blood Pressure Education Program in mid - 1972[3] (Fig. 1). If we follow the statistics to the next decade, the 80's, we observe a decline of strokes to about 50% but still a much smaller decline in coronary heart disease from 27% to 32%.

...or in Medicine, U.P.R. School of Medicine,
... Puerto Rico

Reduction in Mortality Due to Coronary Heart Disease Following Treatment of Elevated Blood Pressure

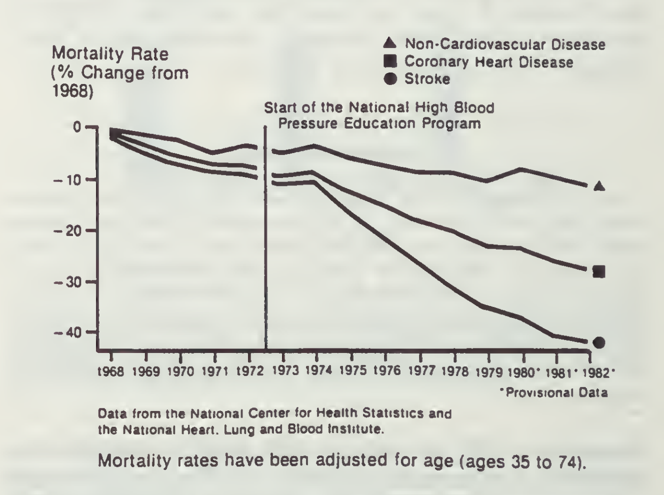


Figure 1. Adapted from Moser (Reference No. 3)

Figure 2 summarizes 11 clinical trials[4] that have assesed antihypertensive therapy impact on CHD morbility and mortality in hypertensive patients. Though many of the studies have shown a reduction in end-organ damage such as strokes with conventional antihypertensive therapy (diuretics and beta blockers), only one trial, the Hypertension Detection and Follow up

Effect of Antihypertensive Therapy on CHD Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients: Summary of Clinical Trials

Clinical Trials	CHD Outcome
VA Cooperative Study (1970)	–
USPHS (1977)	–
VA-NIH (1978)	↑
HDFP (1979)	↓
Oslo Study (1980)	↑
Australian Trial (1980)	–
MRC (1981)	–
MRFIT (1982)	–
EWPHE (1985)	–
MPPCD (1985)	↑
IPPPSH	–

– = no difference, ↑ – worsened CHD, ↓ – lowered CHD

Figure 2. Adapted from MC Houston (Reference No. 6)

Program of 1979, showed a beneficial effect on CHD outcome. Furthermore, three of the clinical trials (VA-NIH, 1978; Oslo, 1980; and the Multifactorial Primary Prevention of Cardiovascular Diseases, 1985) reported worsening of the CHD morbidity and mortality in the treated group.

As mentioned in my article published in this journal in September 1991, biochemical and metabolic alterations induced by antihypertensive therapy "offer a possible explanation to this less than expected impact in the incidence of CHD".[5] The classical antihypertensives, thiazides induce glucose intolerance, hypokalemia, hyperuricemia and lipid abnormalities. They also increase insulin resistance.[6-7] The beta-blockers induce glucose intolerance and, except for those with ISA, lipid abnormalities.[8-10]

The alpha-blockers, sympatholytics, ACE inhibitor, and calcium blockers (Fig. 3) have a neutral effect on glucose, uric acid, and lipids.[9, 11] The alpha-blockers and ACE inhibitors may have a saluretic effect on blood lipids, decreasing the LDL-cholesterol an increasing the HDL-cholesterol.[11-14] In addition ACE inhibitors and alpha blockers improve insulin sensitivity by exerting a beneficial effect on insulin resistance (Fig. 4).

Effects on Selected Laboratory Values: Doxazosin vs Major Antihypertensive Agents

	DOXAZOSIN	ACE INHIBITORS	CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	DIURETICS	BETA-BLOCKERS	CENTRALLY ACTING AGENTS
Total cholesterol*	↓	↔	↔	↑	↔	↔
LDL cholesterol*	↓	•	•	↑	↑↔	↓
HDL/total cholesterol ratio*	↑	•	•	↓	↓	↓
Glucose	↔	↔	↔	↑	↔	↔
Uric acid	↔	↔	↔	↑	↔	↔

*Clinical significance of these findings is uncertain. • = no published data

Figure 3. Adapted from V. Dzau (Reference No. 12)

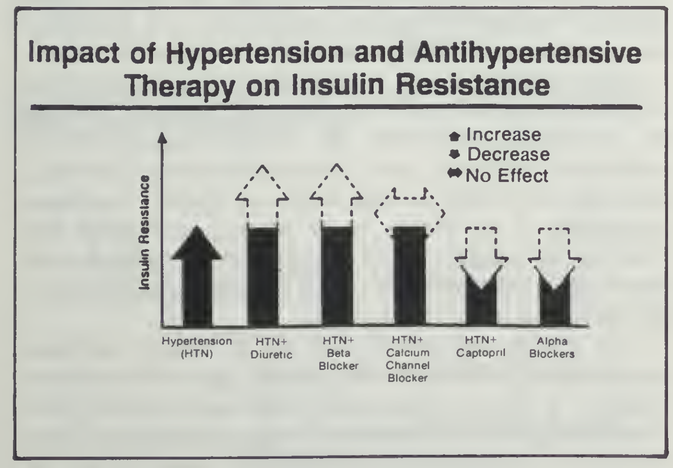


Figure 4.

With ever increasing evidence that the therapy of hypertension utilizing thiazyde diuretics and beta-blockers do not provide significant protection against coronary artery disease, the use of other families of anti-hypertensive medications is strongly recommended, particularly those with the unique ability to improve other cardiovascular risk factors of high prevalence in the Puertorrican population, namely diabetes and lipid disorders.

Resumen: La terapia antihipertensiva utilizando diuréticos y beta-bloqueadores induce alteraciones metabólicas y bioquímicas que obliteran los posibles efectos beneficiosos que reducir la presión arterial pudieran tener en reducir el riesgo de enfermedad coronaria. El uso de medicinas antihipertensivas que tengan un efecto beneficioso sobre factores de riesgo coronario, como diabetes y lípidos séricos es recomendable.

Referencias

1. Jt. Nat. Com. on Detect., Eval., and Treatment of HBP: 1980.
2. Urban Health: May 1983, p. 25
3. **Moser M.** Historical Perspective in the Management of Hypertension. Am J Med 1986; 80 (suppl 5 B):1-11
4. **Houston MC.** The effect of Antihypertensive Therapy in CHD Morbility in hypertensive patients. Am Heart J 1989; 116:177-179
5. **Medina-Ruiz A.** Hypertension: A New Perspective in Therapy and Metabolic Effects. Boletin AMPR 1991' 86 (Num. 9):399-401
6. **Houston MC.** The effects of Antihypertensive Drugs on Glucose Intolerance in Hypertensive Non-Diabetes and Diabetics. Am Heart J 1988; 115:640-656
7. **Reaven GM.** Role of Insulin Resistance in Human Disease Diabetes 1988' 37:1595-1607
8. **Pollare T, Lithell H, Selinus I.** Sensitivity to Insulin During Treatment with Atenolol and Metoprolol. B Med J 1989; 289:1152-115
9. **Pollare T, Lithell H, Morlin C, et al.** Metabolic Effects of Diltiazem and Stenolol: J Hypertension 1989; 7:551-559
10. **Moser M, Sheps S.** Confusing Messages from the Heavest of the Beta blocker-diuretic hypertension trials. The Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives Trial. Arch Intern Med 1989; 149:2174-2175
11. **Pollare T, Lithell H, Berne C.** A Comparison of the Effects of Hydrochlorothiazide and Captopril on Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Hypertension. N Engl J Med 1989; 321:868-873
12. **Dzau V.** Evolution of the Clinical Management of Hypertension: Emerging Role of "Specific Vasodilators as Initial Therapy. Am J Med 1987; 82 (Suppl 1A):36-43
13. **Khoway AF, Kaplan NM.** JAMA 1991; 266:394-398
14. **Talseth T.** Long Term Comparison of Doxazosin and Atenolol in Patients with Mild or Moderate Hypertension, Abstract. Presented at Canadian Hypertension Society, Montreal, June 24-29, 1990

Cartas al Editor
Letters to Editor

Comentarios Sobre Resucitación Cardiopulmonar
Resucitemos los Muertos cuando esté Indicado y Permitido

"La muerte es una deuda que
todos tenemos que pagar"
—Eurípides

El propósito y el contenido del artículo especial "NO RESUCITEMOS A LOS MUERTOS" por José Ramírez-Rivera, M.D., Boletín Asociación Médica de Puerto Rico, Vol. 83 #11, Nov. 91, son excelentes y encomiables pero su *título* le priva de su verdadero valor didáctico. La excelente técnica de CPR también se ha desvirtuado por el título escogido tanto como por aquellos que la aplican en situaciones totalmente injustificadas e innecesarias.

Estamos en total acuerdo sobre los aspectos éticos de CPR y de la muerte súbita según son presentados. Sin embargo no debemos olvidar que la muerte súbita e inesperada puede ocurrir en diferentes escenarios, en cualquier momento y debido a múltiples causas. Esto es así tanto en los pacientes, en la playa, en el trabajo y en pacientes que hasta ese momento estaban completamente saludables.

Lo que debemos asegurarnos es que todos, legos y trabajadores de la salud, que podemos encontrarnos en esa situación en el día menos pensado, debemos estar *bien preparados* para aplicar las excelentes técnicas de resucitación y conocer las indicaciones de su uso juicioso para sí asegurarnos las mismas no sean desvirtuadas. Si no lo hacemos así y aceptamos que los muertos no deben ser resucitados, serán muchas las víctimas de muerte repentina e inesperada a quienes no se les ofrecerá una segunda oportunidad en la vida.

Debemos resucitar a los muertos solamente cuanto está indicado y no se haya prohibido por el paciente o sus familiares.

Es muy correcto decir que "Esta excelente técnica se ha desvirtuado; se ha convertido en un rito cruel e inmerecido en el horizonte de todos los que mueren". Esta situación debe ser corregida por aquellos que participan en su enseñanza y en su ejecución.

"CPR es particularmente inefectivo en pacientes de edad avanzada"

¿Por qué es inefectivo?

1. Se inicia la primera ayuda y las medidas avanzadas muy tarde. Se pierde mucho tiempo en iniciar la ventilación artificial y circulación artificial esperando llegue alguien "para intubar el paciente" sin ventilar adecuadamente a la víctima durante ese tiempo valioso perdido.
2. La introducción de la defibrilación temprana puede ayudar mucho a mejorar la sobrevivencia de la muerte repentina por motivo de arritmias fatales, si éstas son corregidas con prontitud y eficiencia por el buen uso de esta nueva técnica con equipo de alta tecnología.
3. CPR no debe utilizarse cuando ya es muy tarde o existen contraindicaciones o se ha prohibido (DNR)

DEFINICION DE MUERTE

La definición legal aceptada por la mayor parte de los estados y países:

MUERTE: paro de la circulación y respiración

MUERTE CEREBRAL: un concepto relativamente nuevo con la cual define la muerte cuando ocurre ausencia de actividad eléctrica en las células corticales del cerebro.

Fisiología de la Muerte:

La muerte ocurre en dos fases:
I. Muerte Clínica - reversible
II. Muerte Biológica - irreversible

MUERTE CLINICA es aquella fase de la *muerte* que se extiende desde el momento en que se inicia el paro cardio-respiratorio hasta un periodo de 3 a 5 minutos a temperatura normal del cuerpo.

La temperatura del cuerpo determina la actividad metabólica de las células del cuerpo. Mientras mayor sea la actividad metabólica del cuerpo mayor será el consumo de oxígeno de las células. Mientras mayor sea el consumo de oxígeno más ligero se agota el oxígeno disponible a las células en el cuerpo, ya que no hay reserva de oxígeno en el cuerpo excepto el que está presente en los pulmones, sangre o tejidos en el momento del paro respiratorio y cardiaco.

Las células del cerebro son las de mayor actividad metabólica, por lo tanto las que más ligero consumen el oxígeno y cómo consecuencia más ligero sufren daño irreversible por la ausencia de oxígeno disponible y por tener que recurrir a un metabolismo anaeróbico y la consecuente acumulación de ácidos. La acidosis que resulta afecta la función de las enzimas y por lo tanto el metabolismo de las células.

MUERTE BIOLOGICA - es aquèlla fase de la muerte que ocurre y se extiende después de los 3-5 minutos del paro cardio-respiratorio donde el daño célular, especialmente de la corteza cerebral, es severo. Ocurre un daño progresivo en severidad e irreversible.

Los *aspectos éticos* de la resucitación cardiopulmonar y su aplicación son muy válidos y deben ser respetados. Es responsabilidad de la clase médica y de los estudiosos e investigadores mantener bien informados a los profesionales de la salud sobre este tema. Nos preocupa hasta donde se ha logrado ese objetivo cuando se obtienen resultados como los del cuestionario al cual se hace referencia.

Aunque estoy muy de acuerdo que es inmoral prolongar la gonía de los moribundos con enfermedades severas e irreversibles por la aplicación indebida de la resucitación, también considero inmoral el no aplicar con prontitud y eficiencia la resucitación cardiopulmonar cuando esté indicado, por ignorancia o vagancia, a víctimas de muerte súbita e inesperada para ofrecerles una segunda oportunidad en la vida, una vida útil y de calidad.

Debemos estar preparados y así hacerlo para resucitar a los muertos que reunen los criterios básicos y en forma tal que no prolonguemos agonías de los moribundos o violentemos los derechos de autodeterminación del paciente víctima de muerte repentina pero anticipada por su condición médica.

CPR no debe ser desvirtuado por su mala aplicación. No debemos permitir se convierta en un rito cruel. Tampoco debemos privar de una segunda oportunidad en la vida a víctimas de muerte súbita e inesperada mediante el buen uso de las técnicas de CPR en momentos apropiados y juiciosos.

Citamos al Dr. Peter Safar de la Universidad de Pittsburg: "Si los profesionales de la salud, médicos y de enfermería, practicaran siempre con la razón, la compasión y el sentido común, mucha de la discusión con relación a los dilemas éticos de la resucitación, no serían necesarios".

No olvidemos lo expresado por Eurípides "La muerte es una deuda que todos tenemos que pagar"... pero añadimos "que todos quisiéramos posponer todo lo más posible".

Por eso tenemos y debemos de insistir:

¡RESUCITEMOS LOS MUERTOS CUANDO ESTE INDICADO Y PERMITIDO!

Miguel Colón-Morales, M.D.
Director
Departamento de Anestesiología
Hospital del Maestro
Chairman Comité CPR
Asociación Puertorriqueña
del Corazón

Referencias

1. **Cummins RO, Paraskos J, Thies W, Kerber RE.** Et alumini, Encouraging Early Defibrillation: The American Heart Association and Automated External Defibrillation Ann Emergency Med, November 1990; 19:1245-48
2. **Cummins RO, Oranto JP, Thies W, Pepe P.** Improving Survival from sudden cardiac arrest: The "Chain of Survival" Concept. AHA Statement Circulation Vol. 83, No. 5 May 91.
3. Currents in Emergency Cardiac Care Vol. 1 No. 1 Spring 1990.
4. AHA Task Force: The Future of Cardiopulmonary Resuscitation Circulation Vol. 85 No. 6 June 1992, 2346-2355

Reacción al comentario del Dr. Miguel Colón-Morales:

Agradezco los interesantes comentarios del Dr. Colón Morales sobre mi artículo **No Resucitemos los Muertos**. Aún cuando armonizo con la importancia de la resucitación cardiopulmonar (CPR) en las muertes súbitas e inesperadas (véase el artículo citado), defiendo el título escogido para llamar la atención al mal uso del CPR. Se puede teorizar porqué la resucitación es inefectiva en pacientes de edad avanzada, pero los datos obtenidos por los estudiosos son incontrovertibles.[1] De un grupo de 503 pacientes de más de 69 años sometidos a CPR en cinco centros hospitalarios de Boston sólo 19 (3.8%) salieron del hospital con vida.

Creo importante el que se conozca a perfección la técnica de resucitación para aplicarla virtuosamente en las pocas ocasiones cuando esta correctamente indicada. Pero no podemos ignorar el punto de vista de 104 pacientes y de 922 médicos y enfermeras puertorriqueños.[2], [3] Hay personas pensantes —pacientes, médicos y enfermeras— que bajo ninguna circunstancia están dispuestas a ser resucitadas. Unos conocen cuan de incierto es el resultados de esta experiencia; otros prefieren no intervenir en los eventos del cosmos haciendo una maniobra especial a su favor.

Por eso aceptamos la cita de Eurípides, pero no el apéndice que propone el Dr. Colón Morales. No es cierto "que todos quisiéramos posponer la muerte todo lo más posible"

José Ramírez Rivera, MD, FACP, FCCP
Presidente Comité de Etica
Hospital de Veteranos
San Juan, Puerto Rico

References

1. **Murphy DJ, Murray AM, Robinson RE, Campion EW.** Outcome of cardiopulmonary resuscitation in the elderly. An Intern Med 1989; 111:199-205
2. **Ramírez-Rivera J, Jaume Anselmi F, Feliú D, Martínez M.** Cardiopulmonary resuscitation. What Patient Say. Bol Asoc Med PR 1990; 82:119-124
3. **Ramírez-Rivera J, Velázquez I, Jaume Anselmi, F.** Cardiopulmonary resuscitation. Personal choice of Puerto Rican doctors and nurses. Bol Asoc Med PR 1992; 84:139-143

Foro Raffucci - 1992
The Raffucci Forum - 1992

MONUNUCLEAR CELL NUCLEAR CHANGES CORRELATE WITH SIMIAN IMMUNO-DEFICIENCY VIRUS (SIV) DOSE OF INFECTION IN EXPERIMENTAL RHESUS MONKEYS,

Ana M. del Llano and Julio A. Lavergne, University of Puerto Rico, Humacao and Medical Sciences Campus.

The occurrence of cellular events such as apoptosis, or programmed cell death, a phenomenon which causes prominent nuclear changes, is becoming increasingly important in immunopathological states such as autoimmunity and AIDS. The present work describes the occurrence of correlative degress of *in vitro* nuclear changes in peripheral blood mononuclear cells from SIV-infected Rhesus monkeys. Upon 72-hr cultures in the presence of mitogens (PWM, PHA, LPS) or medium only, these cells undergo marked changes in a virus infection dose-dependent manner as detected by a dual parameter flow cytometric analysis of their nuclei. This method simultaneously measures red fluorescence from propidium iodide stained nuclei, indicative of cellular progression through their proliferative cycle, as well as nuclear granularity. By this dual analysis nuclei with changes suggestive of apoptosis, are typically seen as highly granular but with less DNA content than nuclei in the G_0 or G_1 phases of the cell cycle. This suggests the progressive loss of intact DNA by "apoptotic" cells, and their loss of functional response to mitogenic stimulation. These results highlight the validity of using multiparametric flow cytometry analyses for the assessment of cellular integrity and the importance that changes such as those reported here might have in the overall cellular defects detected in cells from AIDS/SAIDS subjects.

Supported by RR-03051 and N01-AI-05057.

LIVER INFECTIONS AND TOXOCITY: CAUSE SIGNIFICANT MORBIDITY AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION,

Norma Santiago, Andrés Hernández, Luis A. Morales Otero, Zulma A. González y Eduardo A. Santiago Delpín. Puerto Rico Transplant Program, Auxilio Mutuo Hospital and University of Puerto Rico Medical School, San Juan, Puerto Rico.

Hepatitis, cytomegalovirus, herpes virus and toxoplasmosis are endemic in transplant and dialysis populations. Furthermore, immunossupressive drugs frequently cause liver toxicity in transplant recipients and non-transplant patients alike. Are these factors a significant cause of morbidity and mortality in Puerto Rican transplant recipients? Are they factors in co-morbidity?

400 kidney transplants were performed in the Puerto Rico Transplant Program between January 1977 and December 1991. The charts were examined restrospectively by two independent observers for evidence of hepatic complications. Thirty patients (7.5%) presented evidence of liver complications and these were examined in detail. Eight patients had cytomegalovirus hepatitis, four of them with concurrent *Pneumocystis carinii* and other infections; there patients had hepatitis B hepatitis. Seven patients had azathioprine toxicity and 24 patients with cyclosporine toxicity. 12 patients died with the particularly lethal combination of high azathioprine, cyclosporine toxicity, and viral infection with or without superimposed bacterial or *Pneumocystis carinii* infection. Cyclosporine liver toxicity responded to decreasing the dose.

Puerto Rican transplant recipients exhibit a 7.5% liver complication rate of which one third die. Liver dysfunction shold be taken very seriously and prompt measures taken to avoid viral or bacterial superinfection.

SURPRISINGLY LOW INCIDENCE OF HIV SEROPOSITIVITY IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS,

Manuel Lorenzo, L.A. Morales Otero, Zulma A. González y E.A. Santiago Delpín.

HIV may be transmitted by transplanted organs and by blood transfusions. Prior to 1985, HIV testing was neither mandatory nor routine. Furthermore, during that period most transplant programs were emphasizing multiple blood transfusions prior to transplantation. One would suspect that these would lead to an inordinately high incidence of HIV seropositivity, especially in Puerto Rico where both the prevalence and the incidence of HIV are one of the highest in the world.

We tested this hypothesis by retrospectively studying the serology and history of 198 kidney patients transplanted in the Puerto Rico Transplant Program from 1977 thru 1985, of which, 122 were available for study. Letters were sent and the charts were reviewed. HIV was tested with a commercial Elisa Kit. Confidenciality was preserved and informed consent was obtained. Of 26 tests performed so far, all tests were negative for HIV. Examination of the charts showed one 53 year-old man who died of sepsis after HIV tested positive. A 32 year-old woman who has also tested positive has never been symptomatic. All other histories were negative. Thus, in the current sample, seropositivity is less than 2% and death is less than 10%, assuming that further testings are negative.

The prevalence of HIV in a transplanted hispanic population is low. The mortality from HIV is also low. Although HIV testing was not done prospectively at the time of transplantation, careful donor and recipient selection may explain this finding.

BREAST CANCER IN A LOW INCIDENCE POPULATION: ETIOLOGIC FACTORS,

E. Mora, H. Romero, N. Figueroa, R. López.
Department of Surgery University of Puerto Rico and The Puerto Rico Cancer Center, San Juan, Puerto Rico

Breast cancer is the most common tumor affecting women in Puerto Rico sincely 1976. Its incidence is increasing, but is still significant lower than in the United States. In order to identify factors associated to this low incidence, two groups of 85 patients (pts.) each that participated in the Patient Care Evaluation Study on Breast Cancer of the American College of Surgeons treated in 1983 and 1990 were studied. We evaluated (1) epidemiologic factors-age at diagnosis (dx), menopausal status, history of breast cancer, (2) diagnostic factors-localization of primary ca, histology, estrogen (E) and progesterone (P) receptors, metastasis (3) stage and (4) treatment modalities. Table 1 shows the receptor status for each group.

Table 1

Hormone receptors	1983	1990	
E+/P+	10 (43.5%)	28 (54.9%)	$p<0.05$
E+/P-	1 (4.3%)	6 (11.8%)	$p<0.05$
E-/P+	1 (4.4%)	2 (3.9%)	
E-/P-	11 (47.8%)	15 (29.4%)	$p<0.05$

The results showed: (1) that most pts. were post-menopausal at diagnosis (57.6% vs. 67.1%), (2) a significant increase in the use of screening mammogram (26 vs. 48), (3) no difference in stage, (4) increased frequency of use of hormone receptors assays in 1990 (27% vs. 60%), (5) a significant increase in the number of E+/P+ and E+/P- pts. accompanied with a decrease of E-/P- pts and (6) no difference in treatment modalities. These results suggest that although there were no differences in the number of pts. in each stage and that a high percentage of the pts. were post-menopausal at diagnosis, a favorable hormone receptor status may explain the lower incidence in Puerto Rico.

THE CORRELATION OF IN-VITRO IL-2 PRODUCTION WITH MIXED LYMPHOCYTE CULTURE REACTIVITY,

Fernando Gerena, BS, Sally Echegaray, MS, Dorca Kareh, MT, Julio Lavergne, PhD, Eduardo A. Santiago Delpín, MD, MS. Departments of Surgery, Microbiology and Pathology, University of Puerto Rico Medical School, San Juan, Puerto Rico.

Mixed lymphocyte culture (MLC) reactivity is a multifactorial event which measures both the capacity of cells to react and the degree of cellular sensitization between a given-donor-recipient pair. The molecules mediating this immune reactivity are not known. IL-2 is a critical mediator in reactions which require clonal expansion and immune activation. We wished to establish if there is a correlation between IL-2 production *in-vitro* and MLC reactivity. Lymphocytes from kidney transplant recipient-donor pairs were mixed using a standard MLC protocol. Reactivity was measured on day six by thymidine incorporation and both, Counts per Minute and Stimulation Index were recorded. IL-2 production was measured using a standard ELISA method, and concentrations in picograms were calculated. IL-2 was measured in the supernatant of the culture media on day six.

Correlation analysis between average CPM and IL-2 was lineal, with a Regression Coefficient of 0.49. IL-2 correlated better with S.I., with an R=0.59, Chi-square analysis showed that higher IL-2 levels corresponded to higher stimulation indices.

There is significant *in-vitro* IL-2 production in the supernatant of mixed lymphocyte cultures. This correlates generally with MLC reactivity, although not in all cases. Differential IL-2 production may correlate to differences in HLA profile.

THE EFFECT OF A HIGH FIBER DIET ON THE INCIDENCE OF COLONIC CARCINOMA IN CHOLECYSTECTOMIZED MICE.

Fernando E. Bayrón, M.D., Jorge P. Sánchez, M.D., Carmen I. González, M.D., Norma I. Cruz, M.D., Reynold E. López, M.D. and Helen Romero, M.S., From the Surgical Research Lab., Univ. of Puerto Rico.

A total of 69 P/J mice, each weighing approximately 40 grams at the beginning of the experiment, were used in this study. One group of mice was fed a standard rodent pellet diet (5% crude fiber-Prolab) and the other group received a commercially prepared high fiber diet (20% crude fiber-Inagra).

From each diet group, two subgroups were made, so that the *A* subgroup had a standard cholecystectomy and the *B* subgroup had a sham operation.

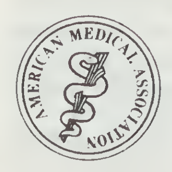
Two weeks after surgery, all the mice received weekly subcutaneous injections of dimethylhydrazine at a dose of 20 mg/kg for 12 weeks. This dose of dimethylhydrazine has been shown to consistently induce colonic carcinomas in mice. After the 12 week treatment period, the mice were killed by cervical dislocation and teh colons examined.

	Regular Diet		High Fiber Diet	
	A	B	A	B
N	18	18	17	16
Carcinoma in situ	1	3	0	1
Villous adenoma	1	0	0	1

Though a tendency toward a lower incidence of carcinoma in situ of the colon is see in mice which received a high fiber diet, this difference did not reach statistical significance, $p > .05$.

A longer observation period before sacrifice of the animals is needed to fully evaluate this experimental model.

Noticias de la Ama
Ama News



IMMUNOGLOBULIN HOLDS OFF SOME INFECTIONS IN HIV-INFECTED CHILDREN

Chicago—Montly injections of immunoglobulin may help some HIV-infected children fight viral and minor bacterial infections, according to a study published in this week's *Journal of the American Medical Association.*

"Beneficial effect of IVIG [intravenous immunoglobulin] was seen across multiple infectious outcome measures, with reductions in serious and minor viral and bacterial infections observed in children with entry CD4+ counts of at least [200]," writes Lynne M. Mofenson, MD, from the Pediatric, Adolescent, and Maternal AIDS Branch, Center for Research on Mothers and Children, National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, Md., with colleagues.

The authors report on 313 HIV-infected, non-hemophiliac children aged 13 years or less; the children all had CD4+ counts of at least 200. Results from a previous study indicate children with CD4+ counts under 200 have no clear response to IVIG.

From March 1988 to January 1991, the children participated in a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center outpatient study. One group (161 patients) received 400 milligrams of IVIG per kilogram of bodyweight every 28 days; the other group (152 patients) received a placebo.

Minor bacterial and viral infections were five times more frequent than serious bacterial infections, the authors report.

There were 649 minor bacterial infections: 59 percent involved the ear, 13 percent the skin and soft tissue, and 10 percent the upper respirator tract. "Of 577 clinically diagnosed minor bacterial infections, 261 occurred in 93 IVING patients compared with 316 in 98 placebo patients; of the 72 laboratory-proven minor bacterial infections, 27 occurred in 22 IVIG patients compared with 45 in 30 placebo patients," they found.

There were 212 viral infections: 33 percent involved the respiratory tract, 27 percent were generalized, 26 percent were mucocutaneous (of the mucous membrane or skin), and 11 percent were gastrointestinal. "Of the 181 clinically diagnosed viral infections, 79 occurred in 54 IVIG patients compared with 102 in 64 placebo patients," they say. "Of the 31 laboratory-proven viral infections, 11 occurred in eight IVIG patients compared with 20 in 15 placebo patients."

Additionally, through the end of the study period, "IVIG demonstrated a significant effect in reducing serious bacterial infections."

The authors say more work is necessary to better identify those HIV-infected children most likely to benefit from IVIG therapy.

STUDY OF RESIDENT PHYSICIANS IN UNITED STATES, CANADA AND FRANCE SHOWS MORE CONCERNS AMONG AMERICANS IN TREATING AIDS PATIENTS

Chicago—A study of resident physicians in 10 American states, three regions in France and all 19 Canadian provinces, shows that future primary care providers in the United States have the most negative attitudes about treating patients with AIDS, according to results published in this week's *Journal of the American Medical Association.*

Martin F. Shapiro, MD, from the Department of Medicine, University of California at Los Angeles, and colleagues analyzed questionnaires answered by 1,745 U.S. resident physicians, 542 Canadians, and 361 French.

The majority of respondents recognized an ethical obligation to treat AIDS, but four percent in France, 14 percent in Canada, and 23 percent in the United States indicated that they would not care for AIDS patients if they had a choice.

In addition, 13 percent of Canadian, eight percent of French, and 39 percent of American residents reported that a surgeon had refused care to at least one of their HIV-infected patients. A similar pattern was seen for refusals by subspecialists.

American resident physicians also were more likely (37 percent) than Canadians (21 percent) and French (24 percent) to express the view that caring for AIDS patients is dangerous.

Although the great majority of residents indicated some sense of obligation to fulfill professional responsibilities to all patients, some did not have strong convictions about AIDS patients. American physicians were the least likely to feel a strong sense of obligation to treat regardless of patients' sexual orientation or possible HIV infection.

Four percent of French, 14 percent of Canadian, and 23 percent of American residents would choose not to care for patients with AIDS, about the same rate in each country as would not take care of homosexual men with AIDS.

A little more than one third of residents in each country strongly supported the notion that surgeons had a right to know a patient's HIV status before operating.

Needle-stick injuries were common in all three countries, with about three-fourths of the Canadian and American residents reporting at least one needle-stick contaminated by a patient's blood. The rates of HIV needle-stick injuries differed by country: for internal medicine residents, the rates were four percent in Canada, 10 percent in France, and 14 percent in the United States.

The authors of th study conclude: "The striking international differences identified in this study imply that the relatively high rate of negative attitudes toward HIV care in the United States is not an inevitable consequence of physicians confronting a disease that presents them with some personal risk.

"The lower level of antipathy toward AIDS patients in France and Canada presents a clear challenge to medical educators in the United States and underlines the importance of addressing the higher level of unwillingness to care for AIDS patients there."

"It appears that an important component of future educational efforts in this area should be discussions of professional ethics and responsibilities and discussions of strategies for decreasing the risk of needle-stick injuries."

COMMON SPERMICIDE DOESN'T PROTECT HIGH-RISK WOMEN FROM HIV INFECTION

Chicago—A contraceptive sponge with the common spermicide nonoxynol 9 is not effective for women at high risk for HIV infection and other sexually transmitted diseases, according to a study published in this week's *Journal of the American Medical Association.*

The spermicide had previously shown evidence of inhibiting HIV infection in the laboratory.

"[O]ur results do not support a protective role for the use of a contraceptive sponge containing nonoxynol 9 in preventing HIV infection among prostitutes in Nairobi, [Kenya]," writes Joan Kreiss, MD, MSPH, of the Department of Epidemiology, University of Washington, Seattle, with colleagues.

Between January 1987 and June 1990, the authors enrolled 138 HIV-negative women into the study; 74 were randomly assigned to receive the nonoxynol 9 sponge and 64 received a placebo. The groups were similar with respect to age, duration of prostitution, percentage of sex partners using condoms, and use of oral contraceptives; women in the nonoxynol 9 arm had few sex partners per week (42 vs. 56 for the placebo group) and a higher initial prevalence of genital ulcers. None of the women reported practicing oral or anal sex.

Fourteen women (19 percent) in the nonoxynol 9 group and eight women (13 percent) in the placebo group did not return for follow-up. Average number of follow-up visits was nine for both groups (mean duration, 14 months for nonxynol 9 group and 17 months for placebo group).

"Twenty-seven (45 percent) of 60 women in the nonoxynol 9 group and 20 (36 percent) of 56 women in the placebo developed HIV antibodies," they found. "The rates remained nearly unchanged if women who had genital ulcers at enrollment were excluded."

While nonoxynol 9 sponge use was associated with a 60 percent reduction in the risk for *N gonorrhoeae,* sponge use "was also associated with a 3.3-fold increased risk of both vulvitis and genital ulcers," they say.

The authors say additional studies of spermicide use "with other agents and other vehicles are needed, but such studies should be planned with careful attention to potential adverse effects...[T]his experience underscores the wisdom of exercising caution in promoting HIV interventions based on in vitro observations before results of in vivo trials are available."

MALE AIDS CASES INCREASING IN WASHINGTON, D.C. MORE THAN SIX TIMES FASTER THAN REST OF THE NATION

Chicago—The number of people contracting AIDS in the nation's capital during the 1990s is expected to continue rising, despite predictions of a plateau in the number of new AIDS cases nationwide, according to a study published in this week's *Journal of the American Medical Association.*

Researcher Philip S. Rosenberg, PhD, of the National Cancer Institute's biostatitics branch, with colleagues, focused on the AIDS epidemic in Washington, D.C., by using a backcalculation method to estimate HIV prevalence and to project AIDS incidence for the entire District of Columbia population.

By integrating a variety of data sources and methods, the researchers were able to describe trends in AIDS incidence for the period from 1991 through 1994, profile trends in HIV infection incidence, and estimate current HIV prevalence.

The authors write: "Our findings are of broad interest because trends in the nation's capitol may be similar to those in other urban areas. Our methods illustrate a comprehensive approach to monitoring HIV infection and projecting AIDS incidence at the local level."

The study found that between the start of the AIDS epidemic in 1980 and January 1, 1991, one in 57 District of Columbia men aged 20 to 64 years had been diagnosed with AIDS. This rate is 6.3 times higher than the rate for the nation as a whole, and is projected to increase during the 1990s.

Unlike the "plateau" projected for national AIDS incidence, projections for the District of Columbia indicate a 34 percent increase between 1990 and 1994

The authors write: "Our results indicate that HIV infection in the District of Columbia is widespread. The average rate of infection since the mid-1980s is estimated to be 150 new infections per year among males who have sex with men, 700 new infections per year among intravenous drug users, and 200 new infecitons per year by heterosexual contact."

EATING NUTS MAY REDUCE THE RISK OF CORONARY HEART DISEASE

Chicago—A study of more than 31,000 Seventh Day Adventists found that frequent consumption of nuts may

protect against the risk of coronary heart disease (CHD), according to results published in the July issue of the AMA's *Archives of Internal Medicine.*

Researcher Gary E. Fraser, MB, ChB, PhD, MPH, FRACP, of the Center for Health Research, School of Public Health, Loma Linda (Calif.) University, and colleagues, sent questionnaires to 31,208 non-Hispanic white Seventh Day Adventist subjects each year from 1977 through 1982.

The subjects were asked to report on the frequency of current use of 65 food items, which included beverages and vitamin supplements. Most foods were evaluated on a scale of 1-8, ranging from "never consume" to "more than once per day."

The researchers say the study population was ideally suited to the investigation of diet and heart disease, since they were well educated and intensely interested in diet and health. There was a virtual absence of current cigarette smoking, a very low consumption of alcohol, and frequent adherence to a diet of milk, eggs and vegetables. The average age was 51 years for men and 53 years for women.

The researchers used the information they gathered to test for associations between a number of foods and risk of CHD events.

A preliminary analysis focusing on age and sex identified two foods that showed strong and consistent protective effects. One was nuts, in which frequent consumption (more than five times a week) was associated with low relative risks for nonfatal myocardial infarction and definite fatal CHD, when compared with those eating nuts less than once each week.

Consumption of whole wheat bread as compared to white bread was also associated with low relative risks for nonfatal myocardial infarction and fatal CHD.

A subsequent analysis using all combinations of age, sex, smoking, exercise, relative weight, and hypertension showed much less benefit from eating whole wheat, but continued strong indications between consumption of nuts and reduced risk of coronary disease.

The authors write: "We can only speculate on the possible mechanisms of a protective effect of nuts in humans." However they say that the unique fate and fiber content of the nuts consumed suggests several possibilities.

They say nuts commonly eaten in California have a high polyunsaturated/saturated fat ration, and the fiber content of the nuts is high.

An accompanying editorial by William P. Castelli, MD, of the Framingham Heart Study, National Heart, Lung, and Blood Institute, questions the validity of the study's findings.

He cites previous studies with more than three years' follow-up that all show "the larger the percentage fall in cholesterol, the larger the percentage fall in CHD."

Dr. Castelli writes: "In view of this study fails to describe a relationship of those traditional dietary constituents, saturated fat and cholesterol, known to have an adverse effect on blood lipids, and thereby, on the subsequent development of coronary disease end points."

Commenting on the study population, Dr. Castelli notes: "But these are the Seventh-Day Adventists who already have a seventh of our heart attack rate, who live seven years longer than we do. How could you cut this rate even lower, even in half? Is this the first article showing a dramatic fall in coronary disease rates in men and women who are already at low risk?"

He writes: "The first reaction of a population watcher is that there just has to be some other factor related to nut ingestion confounding this relationship. The two factors that jump to mind are exercise and weight."

AMN REPORTS: HOUSE CALLS ARE BACK, BUT ARE TRANSFORMED

Chicago—A growing number of physicians are returning, if tentatively, to the "house call," a report in this week's *American Medical News* says.

But this trend, motivated in large part by demographics, technology and professional satisfaction, represents a new kind of "house call," *AMN* says. Most of these physician treat elderly or non-elderly but chronically ill patients. Their goal is to reduce costly and unappealing institutional stays.

These physicians are molding a new type of medical practice, one often conducted via beeper, car phone and telecopy machine, the *AMN* report notes. It may involve the development of detailed care plans incorporating and array of cost-efficient health care workers and other professionals.

In recent months, the efforts of home care physicians have begun to receive the enthusiastic support of organized medicine. And there are signs that even third-party reimbursement is beginning to improve, as professional interest meets social need.

Nearly half of a physician's practice once centered on home care, says Joseph Keenan, MD, a Minneapolis family physician who serves on the Home Care Advisory Panel of the AMA's Council on Scientific Affairs. But beginning in the 1950s, physician "house calls" steadily decreased as the supply of doctors was outstripped by the demand for their services. Limited third-party reimbursement further eroded interest in home visits.

"As recently as 1959, it was 10 percent of a physician's practice overall," says Dr. Keenan. "Today the average primary care practitioner would treat about eight to 12 patients a year in the home, on average," meaning home visits now account for less than 1 percent of a practice.

As a result, *AMN* reports, an entire home care industry grew up outside the physician's sphere of influence, and physicians failed to become familiar with the machines, techniques and jargon used by others in the field.

"But the decrease in home visits has now reached a statistical nadir," says Joanne Schwartzberg, MD, director of the AMA's Dept. of Geriatric Health.

In 1990, she coordinated a study of the in-home practice habits of U.S. physicians. When published, the study will show that more than 50 percent of all physicians currently make some house calls, a figure that has not declined in the last three years, she says.

Dr. Keenan, co-author of the study, notes that "over

the last three years, although the number of home visits has dropped, the total number of physicians that do some home visits has ceased to continue its decline. That's positive. We could be getting ready to turn the corner."

Dr. Schwartzberg, who dierected a Chicago home-health agency for 20 years, hopes to acclimate physicians to the new home care environment. In recent months she has been joined by the American College of Physician Executives, which voted at its annual meeting in San Francisco in May to form a Home Care Society.

Dr. Schwartzberg also has maintained close ties with the American Academy of Home Care Physicians, an Edina, Minn.-based organization which she serves as president-elect.

"Physicians are more willing to talk about home care these days," Dr. Schwartzberg says. "If you have a conference on home care, more are willing to show up."

PROPER NUTRITION CAN HELP BUT NOT CURE DISEASE

Chicago—Proper nutrition can help mitigate, but not prevent some disease, according to an article published in this week's *Journal of the American Medical Association.*

"It may be more realistic, however, to think of nutrition as a useful adjunct in delaying or mitigating these disorders rather than in preventing them entirely," writes Richard S. Rivlin, MD, program director, Clinical Nutrition Research Unit of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and New York Hospital, New York. Illnesses include several forms of cancer, stroke, diabetes, osteoporosis, renal disease and heart disease.

Rivlin notes: "Diet must not be viewed exlusively in terms of individual nutrients, but rather in terms of interactions of nutrients with one another, nutrients with drugs, and nutrients with other dietary constituents, such as fiber. In some instances, the effect of one nutrient can be facilitated or replaced by another."

He points out the American Cancer Society recently issued new *Guidelines on Diet, Nutrition and Cancer,* intended for adults. The guidelines recommend a varied diet, including a daily variety of fruits and vegetables, more high-fiber foods, like whole grains, legumes, and vegetables, cutting down total fat intake, and limiting, if not eliminating, alcohol consumption.

The *Guidelines* also recommend limiting nitrite-preserved, smoked and salt-cured foods. They do not, he points out, make recommendations about vitamin E, cholesterol, artificial sweeteners, coffee and food additives. Rivlin says the American Cancer Society considered the existing evidence inadequate for recommendations.

TRAFFIC DEATHS DOWN, BUT COSTS STILL STAGGERING

Chicago—Traffic deaths on American roads in 1991 may be the lowest in years, but the costs remain high, notes an article published in this week's *Journal of the American Medical Association.*

Preliminary figures from the National Highway Traffic Safety Administration show 41,150 fatalities, down from 44,529 traffic deaths in 1990, according to the article in *JAMA's* Medical News & Perspectives section. The articles in this week's Medical News section, 11 in all, are on traffic violence. The figures refer only to deaths on public roads.

According to the article, a recent meeting of highway traffic and safety experts set goals of no more than 35,000 deaths by 1995 and 26,000 deaths by 2000.

Another article notes the first recorded traffic fatality was Henry H. Bliss on Sept. 13, 1899. The 68-year-old real estate broker was struck by an automobile when he stepped from a streetcar in New York City. Since then, according the US Department of Transportation estimates, 2,734,000 people have died from traffic-related injuries.

Medical costs from traffic-related injuries were nearly $6.5 billion in 1990, according to the latest information from the National Highway Traffic Safety Administration (NHTSA). Total costs, including pain, suffering, lost quality of life and property damage exceed $334 billion annually, according to the Urban Institute, Washington, D.C.

Another article points out the role of alcohol in traffic crashes. Nearly half of all crashes involve alcohol. In 1990, there were 23,352 people killed in crashes involving alcohol, nearly identical to the number murdered that year (23,440).

However, while total traffic deaths increased from 43,945 in 1982 to 44,529 in 1990, the percentage of those crashes that involved alcohol declined from 57 percent to 49 percent, according to the Centers for Disease Control. By age group, the largest declines were made among youths (aged 15 through 17 years, 31 percent drop) and young adults (aged 18 through 20 years, 22 percent drop).

The NHTSA attributes those declines to hikes in the minimum drinking age, now 21 years in all 50 states and the District of Columbia; education efforts; formation of groups like Students Against Drunk Driving; and changes in state laws on young drivers' blood alcohol levels.

FE DE ERRATA

Por error involuntario no se publicó al calce de la página 112, del artículo Numismática e Iconografía de la Peste Bubónica, publicado en la edición de Marzo 1992, Boletín Médico de la Asociación Médica de Puerto Rico, la siguiente información:

Jorge Bonilla Colón, M.D., FACS, Catedrático Asociado de Cirugía Ortopédica. A-11 Valle Real, Ponce, P.R. 00731

Noticias de la Acad. de Pediatría
American Academy of Pediatrics



STUDY: TV STRONG PREDICTOR OF HIGH CHOLESTEROL FOR CHILDREN

Chicago—A cholesterol screening program evaluating family history, TV viewing, physical activity and dietary habits found excessive TV viewing to be a strong predictor of high cholesterol in children.

Compared to children watching less than two hours of TV a day, those watching two to four hours of TV daily were twice as likely to have a cholesterol level of 200 mg/dL or higher, the study said; and those watching more than four hours a day were four times as likely to have high cholesterol levels.

The study, published in July's *Pediatrics,* the journal of the American Academy of Pediatrics, defines excessive TV viewing as two or more hours per day.

In contrast, a family history of a high cholesterol level was only modestly associated with high cholesterol levels, and a history of early heart attack in a parent or grandparent was not associated with a child's cholesterol level, it said.

"Approximately eight percent of children in this study had total cholesterol levels of 200 mg/dL or higher, the adult cutoff for a normal cholesterol level. Also, approximately one fourth had levels exceeding 175 mg/dL, the cutoff...recommended by the American Academy of Pediatrics at which dietary intervention measures should be considered," the study said.

The study examined 1,081 children aged 2 to 20 —with an average age of 7 1/2 years— comprised of 550 male and 531 females. Of the eight percent with levels of 200 mg/dL or higher, 53 percent reported watching two or more hours of television daily compared with 34 percent of children with lower cholesterol levels.

The authors, from the University of California College of Medicine, Irvine, and Loma Linda University Medical Center, Loma Linda, California, also found that children who watched more than four hours of television were less likely to consume lean meat in continuous physical activity outside of school.

"Excessive television viewing was found to be associated with certain dietary and physical activities and may prove to be a useful, global marker for several lifestyle factors predisposing children to hypercholesterolemia," the authors said.

The authors add that parents should provide their children with adequate and regular physical activity, encourage a healthy and balanced diet, and consider the possible adverse lifestyle habits associated with excessive television viewing in their homes.

The American Academy of Pediatrics is an organization of 43,000 pediatricians dedicated to the health, safety and well-being of infants, children, adolescents and young adults.

DESPITE CAR SEAT LAWS, INJURIES MANY INFANTS STILL RIDE ON ADULTS' LAPS

Chicago—Despite car seat laws and the risk of injury, many adults still hold infants on their laps rather than secure them in car seats, a recent study says. In the majority of cases, it was not for lack of space—there were usually only three persons in the vehicle, leaving ample room for a car seat.

The authors of this study estimate that over 2,000 infants in the U.S. would be injured each year by riding on adults' laps. By restraining these infants in child safety (car) seats, an estimated $7.5 million in injury care would be saved, it said. The study was published in the July issue of *Pediatrics.*

Despite the fact that all 50 states have enacted child safety seat laws, a number of states permit a child to be unrestrained when an adult is tending to the child's needs. This exemption allows an adults to remove a child from a safety seat or even begin a trip with the child on-lap if the child is to be fed, changed, or "rocked" to sleep.

Parents also indicate that rather than have the driver pull over to the side of the road when the infant is crying or otherwise needs attention, the passenger will simply remove the child from the safety seat to care for the child.

"An inadvertent lapse such as this results in tragedy to many families—the loss of a child, in fact, a preventable loss of a child," the researchers, from the University of California, Irvine, state.

Other states only require the parent/guardian to secure a child in a safety seat. Thus, friends or other relatives may legally transport a child on the lap of another passenger, or even leave the child unrestrained.

Reasons cited for holding the infant on the lap include the myth that this is the most protective position and that it may impart a sense of security to the parent or caretaker.

However, experts refer to the on-lap position as the "Child crusher" position, because in a crash, the child is crushed between the occupant and the dashboard or windshield.

According to the study, conducted in a large urban county from 1980 through 1989, 110 children under 1 year of age were involved in vehicle accidents while

traveling on an adult's lap. Most of the children (83 percent) traveling on-lap were in the front seat of the vehicle; 58 percent were injured; 22 percent were hospitalized; and 15 percent sustained head injuries.

Among the 183 infant fatalities studied in the U.S. in 1989, at least 49 (27 percent) were traveling on an adult's lap. In 34 of the crashes, the infant was the only fatality among the vehicle's occupants.

The authours say current laws prohibiting on-lap travel must be strictly enforced. In addition, state laws allowing passangers to tend to the needs of the child must be amended to eliminate this potentially life-threatening custom. "On-lap travel must be eliminated," the researchers conclude.

The American Academy of Pediatrics is an organization of 43,000 pediatricians dedicated to the health, safety and well-being of infants, children, adolescents and young adults.

CHILDREN'S DIET UNAFFECTED BY MOTHERS' WORK STATUS

Chicago—According to a recent study, employed mothers do just as good a job of feeding their young children as non-employed mothers. In fact, care provide through schools and child care centers may have a positive effect on children's diets.

According to the study, published in August's *Pediatrics,* the journal of the American Academy of Pediatrics, a number of dietary problems existed among the children studied, but maternal employment was not responsible. Some previous studies indicated that employed mothers feel guilty and think they neglect their children's nutritional needs.

The study examined 442 children aged 2 to 5 to determine the levels of essential nutrients such as zinc, vitamin E, iron and calcium consumed. Fat, cholesterol and sodium intake also were examined to determine overconsumption. Children were categorized on the basis of whether their mothers were employed part-time, full-time or not employed, and the groups were compared on the basis of dietary outcomes.

"The realtionship of maternal employment to children's diet quality did not differ by income level, mother's education or age, the presence of a male head of household, race, number of children 5 years of age and younger in the household, children's age, or the number of meals easten away from home," the researchers said.

Ealier studies have shown that, in an effort to lessen their total work time, employed women reduced the amount of time they spent on work at home by decreasing meal preparation time. Many households either ate out more often or used more prepared foods in meals.

Eating away from home appears to have no detrimental effect on children's diets; however researchers did not know how decreased meal preparation time and intake of prepared foods impacted on children's diets.

"Many prepared foods, available in the marketplace, can substitute for foods of similar nutrient value that require large amounts of time to prepare. The employed mothers in this study may have used prepared foods to cut down on food preparation time," the researchers, from the Department of Nutritional Sciences, University of Vermont, and Pennsylvania State University, said.

They added that research is needed to examine the conditions under which employed mothers may have difficulty providing an adequate diet for their children. These conditions may be due to lack of satisfactory child care or the stress of illness.

The American Academy of Pediatrics is an organization of 43,000 pediatricians dedicated to the health, safety and well-being of infants, children, adolescents and young adults.

Socios Nuevos/ New Members

ACTIVOS

González Córdova, Eileen MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Santo Domingo. Ejerce en San Juan.

Marmolejo Morales, Alejandro MD - Escuela de Medicina Universidad Autonóma de Santo Domingo, 1983. Medicina General. Ejerce en Río Piedras.

Merced, José E. MD - Escuela de Medicina San Juan Bautista, 1989. Medicina General. Ejerce en Guaynabo.

Orduña Acum, Elba MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Caribe, 1981. Medicina Interna. Ejerce en Río Piedras.

Pérez Velázquez, Lourdes MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1983. Medicina General. Ejerce en Ponce.

Ramírez Ariza, Manuel J MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1975. Obstetricia y Ginecología. Ejerce en Cayey.

Rivera Meléndez, Alma V MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1974. Medicina Interna, Hematología, Oncología. Ejerce en Hato Rey.

Velázquez Fraticelli, Elba MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1984. Medicina General. Ejerce en Peñuelas.

Sánchez Acevedo, Juan MD - Escuela de Medicina Universidad Central de Madrid, España, 1957. Medicina General. Ejerce en Moca.

Cotto Mojica, Juan José, MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1981. Medicina General. Ejerce en Bayamón.

González Revillas, María E MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1981. Medicina General. Ejerce en Guaynabo.

Lang Correa, Karl M MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1982. Medicina Interna, Cardiología, Pneumología. Ejerce en Manatí.

López Díaz, Carmen A MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1981. Medicina General. Ejerce en Canóvanas.

Negrón Rivera, Ramón E MD - Escuela de Medicina Universidad Nordestana, República Dominicana, 1986. Medicina General. Ejerce en Villalba.

Pérez Romero, Miguel MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Santo Domingo, 1961. Medicina General. Ejerce en Ponce.

Meléndez Quiñones, Francisco José MD - Escuela de Medicina Harvard Medical School, Boston, 1983. Cirugía Cardiotoráxica. Ejerce en Santurce.

Tejada García, Carmen I MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Santo Domingo, 1980. Medicina General. Ejerce en San Juan.

ACTIVO NO RESIDENTE

Riefkohl Rey, Gloria R MD - Escuela de Medicina Ponce School of Medicine, 1981. Pediatría. Ejerce en Florida.

AFILIADO

Ortiz Ares, Neftalí MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Santo Domingo, 1982. Medicina General. Ejerce en Caguas.

ACTIVO ESPECIAL

Robles González, Angela L MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1989. Pediatría. Ejerce en Bayamón.

INTERNOS-RESIDENTES

González González, Giovanni MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1982. Obstetricia y Ginecología. Ejerce en Arecibo.

Pérez Maldonado, Nicolás M MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1988. Neurología. Ejerce en Río Piedras.

Ramírez Moret, Minerva M MD - Escuela de Medicina Universidad de Zaragoza, España, 1981. Obstetricia y Ginecología. Ejerce en Ponce.

Resto Rivera, William MD - Escuela de Medicina San Juan Bautista, 1985. Medicina Interna. Ejerce en Bayamón.

REINGRESOS ACTIVOS

Font de Santiago, Osvaldo E MD - Escuela de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México, 1975. Medicina General. Ejerce e San Germán.

Mullins Matos, Kathryn MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1980. Medicina General. Ejerce en Carolina.

Sarriera Rodríguez, Miguel A MD - Escuela de Medicina Universidad de Barcelona, España, 1960. Medicina Interna y Gastroenterología. Ejerce en Bayamón.

Tirado Manzano, Javier L MD - Escuela de Medicina Facultad de Salamanca, España, 1983. Medicina Interna. Ejerce en Dorado.

Puertorriqueños en Salamanca



De izquierda a derecha: Doctores José M. Prieto, Esteban Linares, José I. Paz Bouza, Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, y Ramón Cuevas Natal.

Reunión de Antiguos Alumnos Egresados de la Universidad de Salamanca

Esteban Linares, M.D.

"Vivir es ver volver"

Azorín

Un nutrido grupo de puertorriqueños egresados de la Universidad de Salamanca nos reunimos en la muy culta ciudad de Salamanca, como invitados de honor del Excmo. Rector Mgfco. D. Julio Fermoso García, durante la semana del 12 al 17 de julio.

Allí nos encontramos con el grupo de colegas venezolanos que se unía a nosotros con la misma ilusión de "reencontrarse" con nuestra Universidad, Alma Máter, y forjadora no solo de nuestra profesión, pero además, del humanismo y espiritualidad necesarias en la práctica de la Medicina.

No faltó un detalle en la organización de este reencuentro o conviviencia, como bien la llamó nuestro Rector. Llegamos al aeropuerto de Barajas en Madrid y estaba allí esperando por nosotros el personal de la Agencia de Viajes y Congresos para el traslado a Salamanca. Llegamos alrededor de la una de la tarde y la emoción podía notarse fácilmente en los rostros de todos nosotros, especialmente de aquellos que no habían vuelto desde la terminación de sus estudios. Salamanca, con su "alto soto de torres" como la describió el genial Unamuno, estaba allí, majestuosa dándonos la bienvenida. El Dr. Lorenzo Santamaría nos recordó que la vista que disfrutábamos también se reflejaba en el Tormes, ese río que acompaña siempre, nuestros mejores recuerdos de la ciudad.

Comimos y cenamos en el Comedor Universitario de Peñuelas de San Blás, que se encuentra frente al recién inaugurado Palacio de Congresos, y ambientándonos ya en la tónica de volver a recordar nuestra época universitaria.

Al día siguiente celebraríamos el acto inaugural en el histórico paraninfo de la Universidad. Tuve el privilegio de agradecer en nombre de los egresados puertorriqueños la noble gesta del Rector y su Facultad, al invitarnos a una convivencia en Salamanca y su Universidad que presentíamos sería inolvidable para nosotros. ¡Y así fue!

Nos regocijamos con las palabras de bienvenida de Don Julio Fermoso García, quien entre otras cosas informaba, para satisfacción nuestra, que la Universidad de Salamanca se encuentra entre las primeras cuatro universidades españolas en cuanto al número de publicaciones e investigaciones originadas en la Universidad.

El autor es Presidente de la Sociedad Médica del Distrito Este de la A.M.P.R., Director de la Unidad de Coronaria del Hospital de Veteranos y Catedrático de Medicina de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico.

Al día siguiente celebramos, conjuntamente con la reunión de Rectores Latinoamericanos, el solemne acto de la firma de la "Declaración de Salamanca"; suscrita por cuatro universidades españolas: Salamanca, Barcelona, Valladolid y Granada, y catorce iberoamericanas correspondientes a la República Dominicana, Perú, México, Colombia, Cuba, Venezuela, Chile y Nicaragua. Los rectores de las dieciocho universidades firmantes manifestaron la decidida intención de suprimir los obstáculos académicos, que impidan el intercambio ágil de universitarios entre nuestras instituciones y para lo cual se instituyó una Red Universitaria de Cooperación. Se promoverá, además, la movilidad sistemática de profesores y estudiantes de postgraduado. El presidente de la Comisión Nacional Quinto Centenario, Excmo. Sr. Don Luis Yañez, asistió a este acto de clausura de la "Cumbre Iberoamericana de Rectores" y nos habló sobre: "El papel de la Universidad en el proyecto de Comunidad Iberoamericana"

Posteriormente se procedió a celebrar el emotivo acto de la presentación al Excmo. Rector Dr. Julio Fermoso García, de las tarjas que con tanto cariño los antiguos alumnos puertorriqueños y venezolanos, habíamos llevado como prueba de nuestro profundo amor y gratitud a la Universidad de Salamanca. El Dr. José E. Reyes Palacio, Presidente del Capítulo de Venezuela de la Asociación de Antiguos Alumnos de la Universidad de Salamanca, y este servidor estuvimos a cargo de la develación de las mismas.

El día 15 se celebraron dos mesas redondas, la primera sobre el alcoholismo crónico, en la cual participó el Dr. Ramón Cuevas Natal, y la segunda sobre el derecho del paciente a una muerte digna, donde participó el Dr. Francisco Jaume.

El día 16 el programa científico continuó discutiéndose la insuficiencia cardíaca congestiva, con la participación del Profesor Cándido Martín Luengo, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca y la de un servidor. La última mesa redonda trató sobre la medicina perinatal con la participación de la Dra. María Toro.

Al terminar esta sesión, celebramos uno de los momentos más emotivos de la reunión, nuestro encuentro con antiguos profesores, donde la mayor parte de los presentes tuvieron la oportunidad de dedicarle unas palabras de agradecimiento a quienes nos dieron lo mejor de sus conocimientos y un ejemplo a seguir.

Esa tarde nos reunimos nuevamente para planificar el establecimiento del capítulo en Puerto Rico de la Asociación de Antiguos Alumnos de la Universidad de Salamanca, cuyo propósito, entre otras cosas, está el de servir de vínculo de comunicación entre sus miembros, y de ellos con la Universidad de Salamanca y con Asociaciones similares en Venezuela y otros países de Hispanoamérica.

Para terminar este magno evento, el día 17 se celebró la Investidura Doctor Honoris Causa del Profesor Albert Bandura, Profesor de Psicología de la Universidad de Stanford, California, y la de nuestro Profesor José del Castillo Nicolau, Neurofisiólogo de fama mundial y Ex-Director del Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico. Salmantino de nacimiento y puertorriqueño por adopción, pues gran parte de su carrera profesional se desarrolló aquí.

Tuve la gran satisfacción de desfilar en traje académico en esta significativa investidura, donde se honraba al distinguido Profesor del Castillo, quien dedicó los mejores años de su vida profesional a la enseñanza de cientos de puertorriqueños que estudiaron en la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico. Al finalizar la ceremonia, fuimos obsequiados, como es la costumbre, con mazapán y vino dulce. Para terminar la "convivencia" asistimos a una fiesta campera y capea, donde además de compartir con nuestros colegas venezolanos, los doctores Gandía, Prieto, Santamaría y González, entre otros, hicieron las delicias de los allí presentes.

No puedo terminar esta breve crónica sin agradecer profundamente todas las atenciones recibidas durante nuestra convivencia en Salamanca, especialmente de los Ilmos. Señores D. Julio Fermoso García, Rector Mgfco. de la Universidad; D. José I. Paz Bouza, Decano de la Facultad de Medicina; D. Joaquín García Carrasco, Director del Servicio de Relaciones Internacionales y de Doña Valentina Sipols Maier, Directora Técnica de Relaciones Internacionales.

Finalmente mi sincero agradecimiento a los Dres. Ramón Cuevas Natal y José M. Prieto, quienes me ayudaron en la organización de este viaje.

¡Cuánta razón tenía Azorín al decir que: "vivir es ver volver"!

Children and Adults: Comparing the Risks from Exposure to Exogenous Substances

Stephen S. Olin, Ph.D.

Over the past few years, public attention has been increasingly focused on potential adverse health effects in children from exposure to toxic substances in their food, water or environment. Lead in drinking water or peeling paint, asbestos insulation in homes and schools, and pesticide residues on fruit are but a few familiar examples. Public health officials and physicians are being asked to assess the significance of a plethora of possible risks for both children and adults.

Children Are Not Small Adults

The first principle in exploring the factors that affect health risks from exposure to exogenous substances is that children and adults are indeed unique subpopulations. Exogenous substances are chemical substances, either natural or synthetic, produced outside the human body, i.e., foreign substances. Depending on the circumstances, children may be more or less susceptible to the toxic effects of these chemicals than are adults. This has been a recurrent theme from a number of consensus conferences.[1, 2, 3] Children's risks may differ quatitatively or quantitatively from those of adults because of differences in their immature physiology or metabolic processes, pharmacokinetics or chemical-specific responses, and the different levels of substances to which children are exposed.[4] Nutritional status, disease and genetic variation can affect many of these processes, increasing or decreasing the risk from exposure to toxic substances.[2, 3, 5, 6]

Differences in Exposure

In general, the exposure of children to potential toxicants is quite different from that of adults, because of differences in physical environment, activities and diet. Daily activities of children, such as proximity to the floor or carpet indoors and the lawn or soil outdoors, hand-to-mouth behaviors and many other factors, combine to form a living environment that varies with age and from child to child. Studies suggest, for example, that the normal activity of children may exposure them to higher levels of lead or of pesticides applied indoors or to the lawn.[7-11]

Average food intake per unit body weight is greater for children than for adults. And the diets of infants and children differ significantly from those of adults because of the differences in the specific foods consumed and the relative proportions of various food groups.[7, 12] Breast milk, which provides more overall benefits than risks,[13] may expose infants to maternal levels of lipid-soluble exogenous substances.[2, 5, 14, 15] Children, on the other hand, are generally spared exposure to the high levels of occupational hazards sometimes found in the workplace.

Differences in Absorption

Physiological differences influence the amount of chemicals absorbed through the skin, lungs and gastrointestinal tract.

- **Skin**

Children have a greater surface area to body weight ratio than adults. But for most substances, skin permeability is similar in adults and children. Infants wear diapers that may serve as occlusive dressings, which can promote absorption.[2, 7]

- **Respiratory system**

Comparison of respiratory systems for children and adults is complex. In children, tidal volume and alveolar surface area are lower while respiratory rate is higher. Permeability across respiratory tissue is probably similar for lipophilic substances and somewhat greater for hydrophilic substances.[2, 4, 7, 16] The high activity level of children (and their concomitant high respiration rate) predict an increased level of exposure to air pollutants per unit body weight than for adults.[7]

- **Gastrointestinal tract**

The gastrointestinal tract differs between chidren and adults in permeability, pH, transit time and enzymatic activity.[2, 4] Substances may be absorbed more or less readily, depending on the balance of these factors, as well as the matrix in which the substance is ingested and passes through the gastrointestinal tract.

Differences in Distribution

The rate at which a substance is distributed to various organ systems and the form in which it is distributed (free or bound) may be influenced by human developmental changes.[2, 4] The infant's greater volume of extracellular

Associate Director and Principal, Scientist, International Life Sciences Institute (ILSI), Risk Science Institute, 1126 16th Street, NW, Suite 110, Washington, DC 20036

water dilutes substances in this compartment. Doses of drugs that distribute into extracellular water are calculated on the basis of body surface area rather than body weight to avoid underdosing infants.[2, 7] Circulatory flow rates, which affect uptake and distribution, are generally higher in children. Reduced plasma protein binding may enhance the susceptibility to the pharmacologic or toxic effects of various drugs and chemicals in the neonate.[7, 16]

Differences in Metabolism

Metabolism, the biotransformation of exogenous chemicals, occurs primarily in the liver. Developmental changes occur in liver enzyme systems that may increase or decrease the toxicity of substances in children compared with adults.[5] These changes occur at different rate in the various enzyme systems: some are complete soon after birth (e.g., sulface or glutathione conjugation), Whereas others may not be complete until puberty (e.g., glucoronide conjugation for some substances).[7] The effect of these changes depends on the substance and how it is metabolized. For chloramphenicol, for example, which requires glucuronide conjugation for elimination, the tolerated dosage increases as the liver enzyme system matures in infants and children.[17] With acetaminophen, on the other hand, the tolerated dosage is higher for children than adults, as a results of complex pharmacokinetic interactions involving at least four enzyme systems.[18]

Differences in Excretion

Kidneys require time after birth to mature fully, so the infant is generally less efficient in renal clearance.[2, 7, 19] However, clearance rates for some drugs, such as *phenytoin* and *phenobarbital*, are greater in the infant than in the adult and the therapeutic dosage is therefore higher.[20] The liver excretes via the biliary tract. Changes in excretion by the hepatic biliary route are related to development of the various metabolic enzyme systems.[16]

Case Studies

In general, the actual risk for an individual child or adult exposed to a substance depends on the interplay of a multitude of factors. In most cases, the data available to identify the critical factors and to assess their relative importance are limited. However, a few examples where comparisons between children and adults have been made are instructive.

The antipyretic, analgesic drug *acetaminophen* presents an interesting case study of competing factors. Children are less susceptible to the hepatotoxic effects of *acetaminophen* than adults at equivalent overdoses, due to differences in metabolism. The hepatotoxicity is thought to be due to a minor metabolite formed by a cytochrome P450-mediated oxidative process. This metabolite is normally eliminated efficiently by conjugation with glutathione. The major elimination pathway for *acetaminophen* are sulfate and glucuronide conjugation. When these pathways are saturated (overdose), the pathway to the toxic metabolite becomes more important and, if the metabolite is not rapidly eliminated, liver toxicity can occur. Children are able to tolerate higher doses apparently because of their higher glutathione turnover rates and greater capacity to sulfate *acetaminophen*.[18]

The higher glutathione turnover in children, which is protective against acetaminophen toxicity, may increase children's risk in other cases.[6] For example, the carcinogenicity of *ethylene dibromide*, formerly used as a postharvest fumigant on citrus fruits, has been postulated to require the formation of an intermediate episulfonium ion with glutathione, a process that may be more efficient in children.[21]

It is also well known that receptor-mediated biologica processes may differ dramatically in children and adults. Some drugs, such as *phenobarbital* and *diphenhydramine*, whose neurological effects depend on such processes, have opposite effects on central nervous system activity in adults and children.[5]

With other substances, the biological responses are not age-dependent. The anti AIDS drug, Retrovir® (AZT), is one of the few pharmaceuticals that have undergone careful clinical trials in both children and adults. In virtually every respect, the results were comparable for the two age groups.[22]

Heavy metals, such as lead an mercury, clearly pose increased potential risks for infants and children.[11, 23] Lead is more completely absorbed from the gastrointestinal tract during infancy and early childhood than in adulthood. Readily deposited in developing bone tissue, the lead is then distributed to the brain and kidneys—target organs for lead toxicity.[2, 3] Less is known about uptake of mercury, but inhalation of mercury vapor and ingestion of organic compounds of mercury (e.g., methylmercury) are efficient routes of entry.[2, 3] Plasma protein binding appears to be important in meadiating the toxic effects of these metals, at least in animal models and possibly also in humans.[19, 23]

Pharmacokinetic models that correlate lead exposure with tissue levels are being developed.[24, 25] The increased risk in children is a results of the interaction of a web of factors including the chemical form of the metal, pharmacokinetics and the timing of pre- or postnatal exposures during neurological and renal development.[11, 23]

Various national and international organizations have published guidelines on risk assesment for suspect development toxicants.[2, 26]

Conclusion

Assessment of the risk of toxicity in children and in adults from exposure to exogenous substances must take into account exposure level and route, the individual's ability to absorb, distribute, metabolize and excrete the chemical in question, and the nature and mechanism of the toxic effect.

Children may be higher, lower, or the same risk as adults, depending on the specific chemical entity and circumstances of exposure. Multiple pathways of metabolism and their complex interactions with development, genetics and environmental variables will often determine the outcome. Understanding the underlying biological mechanisms is necessary to fully characterize the possible differences in risks for children and adults.

References

1. In November 1990, a conference on the topic "Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment" was convened in Hunt Valley, Maryland, under the sponsorship of the U.S. Environmental Protection Agency, the International Life Sciences Institute (ILSI)—Nutrition Foundation, and the ILSI Risk Science Institute. This review is based in large measure on the proceedings of that conference, published in April 1992 as: Guzelian, P.S., Henry, C.J. and Olin, S.S. (Eds.), Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
2. World Health Organization, Principles for Evaluating Health Risks from Chemicals During Infancy and Early Childhood: the Need for a Special Approach, Environmental Health Criteria 59, WHO, Geneva, 1986
3. **Hunt VR, Smith MK, Worth D.** Banbury Report 11. Environmental Factors in Human Growth and Development, Cold Springs Harbor Laboratory Press, Plainview, NY, 1982.
4. **Roberts RJ.** Overview. In: Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
5. **Kacew S.** General Principles in Pharmacology and Toxicology Applicable to Children. In: Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
6. **Spielberg SP.** Subpopulation Risk: Interaction of Development and Genetics. In: Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
7. **Plunkett LM, Turnbull D, Rodricks JV.** Differences Between Adults and Children Affecting Exposure Assessment. In: Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
8. **Fenske RA.** Differences in Exposure Potential for Adults and Children Following Residential Application. In: Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
9. **Ross JH.** Experimental Method to Estimate Indoor Pesticide Exposure to Children. In: Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
10. **Gibson JE.** Pesticide Case Studies: Key Lessons and Commentary. In: Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
11. **Davis JM, Grant LD.** The Sensitivity of Children to Lead. In: Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
12. Human Nutrition Information Service, Nationwide Food Consumption Survey: Continuing Survey of Food Intakes by Individuals, USDA, Hyattsville, MD, 1988
13. Infant Feeding: Physiological Basis, Supplement to Vol. 67 Bulletin of WHO. Edited by J. Akré. Geneva, 1990
14. **Clarren SK, Astley SJ.** Critical Gestional Periods and Threshold Dose for Ethanol Teratogenesis. In: Similaries and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
15. **Lambert GH, Hsu CC.** Polyhalogenated Biphenyls and the Developing Human. In: Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
16. **Snodgrass WR.** Physiological and Biochemical Differences Between Children and Adults as Determinants of Toxic Response to Environmental Pollutants. In: Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
17. **Abel SR, Kleiman MB.** Chloramphenicol. In: Drug Toxicity and Metabolism in Pediatrics. Edited by S. Kacew. CRC Press, Boca Raton, FL, 1990
18. **Kauffman RE.** Acute Acetaminophen Overdose: An Example of Reduced Toxicity Related to Developmental Differences in Drug Metabolism. In: Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
19. **Besunder JB, Reed MD, Blumer JL.** Principles of Drug Biodisposition in the Neonate: A Critical Evaluation of the Pharmacokinetic-pharmacodynamic (Interface (Part I), Clin Pharmacokinet 14:189, 1988
20. **Speilberg SP.** Anticonvulsant Adverse Drug Reactions: Age-Dependent and Age-Independent. In: Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
21. **Woo Y-T, Lai DY, Arcos JC, Argus MF.** Chemical Induction of Cancer Vol. III B: Aliphatic and Polyhalogenated Carcinogens, Academic Press, Orlando, FL, 1985
22. **Maha M.** Retrovir® (AZT): A Comparison of Clinical Trial Results in Adults and Children. In: Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment, ILSI Press, Washington, DC, 1992
23. **Beck BD.** An Update on the Exposure and Effects of Lead, Fundam Appl Toxicol 18:1, 1992
24. **DeRosa CT, Choudhury H, Peirano WB.** An Integrated Exposure Pharmacokinetic-Based Approach to the Assessment of Complex Mixtures: Lead, A Case Study, Tox Indus Health 7:231, 1991
25. **O'Flaherty EJ.** Physiologically-based Models for Bone-seeking Elements, I, II, III, Toxicol Appl Pharmacol 111:229, 313, 332, 1991
26. Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment, Federal Register 56:63798, 1991

COMMITTED TO EXCELLENCE

Roche Laboratories presents the winners of the 1991



Please join us in honoring these outstanding Roche sales representatives who have distinguished themselves by a truly exceptional level of professionalism, performance and dedication to quality health care.

Throughout the year, each of these award-winning individuals has consistently exemplified the Roche Commitment to Excellence, and we're proud to invite you to share in congratulating them on their achievement.



Elsa Lugo

Turn the page to see one of the many ways your award-winning Roche representative can assist you and your patients.

COMMITTED TO TOTAL HEALTH CARE

Roche Laboratories presents the Resource Library for patient information







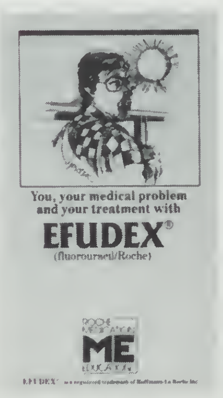
Your Roche representative offers you access – without expense or obligation – to a comprehensive library of patient information booklets designed to supplement rather than supplant your rapport with your patients.



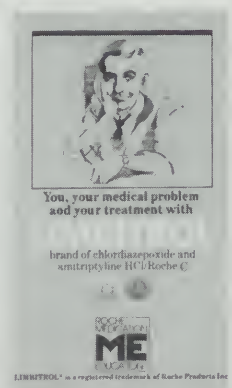
Each booklet helps you provide...

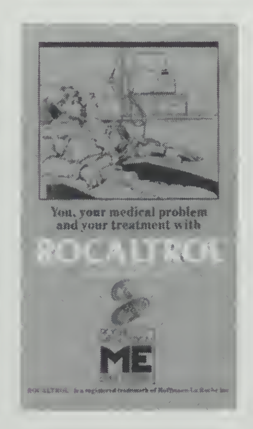
- Reinforcement of your instructions
- Enhancement of compliance
- Satisfaction with office visits

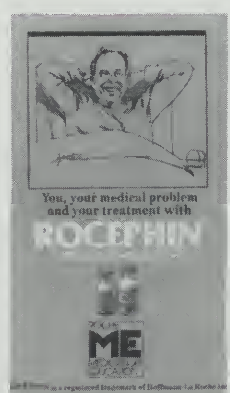
Your Roche representative will be happy to provide a complete catalog of available booklets and complimentary supplies of those that are applicable to your practice.

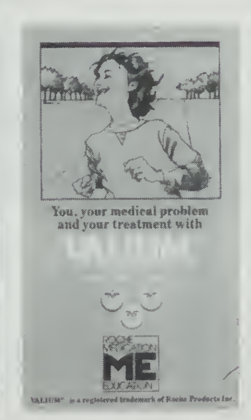












For the many faces of mild hypertension



THE MOST WIDELY USED CALCIUM ANTAGONIST AS MONOTHERAPY FOR MILD HYPERTENSION[1]*

- Effective 24-hour control[2]
- Single-agent efficacy
- Well tolerated†
- No adverse effects on total cholesterol, plasma glucose levels, renal function,‡ or serum electrolytes[3-6]



For the many faces of mild hypertension

*The recommended starting dose for Calan SR is 180 mg once daily. Dose titration will be required in some patients to achieve blood pressure control. A lower initial starting dosage of 120 mg/day may be warranted in some patients (eg, the elderly, patients of small stature). Dosages above 240 mg daily should be administered in divided doses. Calan SR should be administered with food.

† Constipation, which is easily managed in most patients, is the most commonly reported side effect of Calan SR.

‡ Verapamil should be administered cautiously to patients with impaired renal function.

References: 1. Data on file, Searle. 2. Edmonds D, Würth JP, Baumgart P, et al. Twenty-four-hour monitoring of blood pressure during calcium antagonist therapy. In: Fleckenstein A, Laragh SH, eds. *Hypertension—the Next Decade: Verapamil in Focus*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1987:94-100. 3. Midtbø KA. Effects of long-term verapamil therapy on serum lipids and other metabolic parameters. *Am J Cardiol*. 1990;66:13I-15I. 4. Fagher B, Henningsen N, Hulthén L, et al. Antihypertensive and renal effects of enalapril and slow-release verapamil in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39(suppl 1):S41-S43. 5. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, et al. Cardiovascular effects of verapamil in patients with essential hypertension. *Circulation*. 1987;75:1030-1036. 6. Midtbø K, Lauve O, Hals O. No metabolic side effects of long-term treatment with verapamil in hypertension. *Angiology*. 1988;39:1025-1029.

BRIEF SUMMARY

Contraindications: Severe LV dysfunction (see *Warnings*), hypotension (systolic pressure < 90 mm Hg) or cardiogenic shock, sick sinus syndrome (if no pacemaker is present), 2nd- or 3rd-degree AV block (if no pacemaker is present), atrial flutter/fibrillation with an accessory bypass tract (eg, WPW or LGL syndromes), hypersensitivity to verapamil.

Warnings: Verapamil should be avoided in patients with severe LV dysfunction (eg, ejection fraction < 30%) or moderate to severe symptoms of cardiac failure and in patients with any degree of ventricular dysfunction if they are receiving a beta-blocker. Control milder heart failure with optimum digitalization and/or diuretics before Calan SR is used. Verapamil may occasionally produce hypotension. Elevations of liver enzymes have been reported. Several cases have been demonstrated to be produced by verapamil. Periodic monitoring of liver function in patients on verapamil is prudent. Some patients with paroxysmal and/or chronic atrial flutter/fibrillation and an accessory AV pathway (eg, WPW or LGL syndromes) have developed an increased antegrade conduction across the accessory pathway bypassing the AV node, producing a very rapid ventricular response or ventricular fibrillation after receiving I.V. verapamil (or digitalis). Because of this risk, oral verapamil is contraindicated in such patients. AV block may occur (2nd- and 3rd-degree, 0.8%). Development of marked 1st-degree block or progression to 2nd- or 3rd-degree block requires reduction in dosage or, rarely, discontinuation and institution of appropriate therapy. Sinus bradycardia, 2nd-degree AV block, sinus arrest, pulmonary edema and/or severe hypotension were seen in some critically ill patients with hypertrophic cardiomyopathy who were treated with verapamil.

Precautions: Verapamil should be given cautiously to patients with impaired hepatic function (in severe dysfunction use about 30% of the normal dose) or impaired renal function, and patients should be monitored for abnormal prolongation of the PR interval or other signs of overdosage. Verapamil may decrease neuromuscular transmission in patients with Duchenne's muscular dystrophy and may prolong recovery from the neuromuscular blocking agent vecuronium. It may be necessary to decrease verapamil dosage in patients with attenuated neuromuscular transmission. Combined therapy with beta-adrenergic blockers and verapamil may result in additive negative effects on heart rate, atrioventricular conduction and/or cardiac contractility; there have been reports of excessive bradycardia and AV block, including complete heart block. The risks of such combined therapy may outweigh the benefits. The combination should be used only with caution and close monitoring. Decreased metoprolol and propranolol clearance may occur when either drug is administered concomitantly with verapamil. A variable effect has been seen with combined use of atenolol. Chronic verapamil treatment can increase serum digoxin levels by 50% to 75% during the first week of therapy, which can result in digitalis toxicity. In patients with hepatic cirrhosis, verapamil may reduce total body clearance and extrarenal clearance of digitoxin. The digoxin dose should be reduced when verapamil is given, and the patient carefully monitored. Verapamil will usually have an additive effect in patients receiving blood-pressure-lowering agents. Disopyramide should not be given within 48 hours before or 24 hours after verapamil administration. Concomitant use of flecainide and verapamil may have additive effects on myocardial contractility, AV conduction, and repolarization. Combined verapamil and quinidine therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy should be avoided, since significant hypotension may result. Concomitant use of lithium and verapamil may result in a lowering of serum lithium levels or increased sensitivity to lithium. Patients receiving both drugs must be monitored carefully. Verapamil may increase carbamazepine concentrations during combined use. Rifampin may reduce verapamil bioavailability. Phenobarbital may increase verapamil clearance. Verapamil may increase serum levels of cyclosporin. Verapamil may inhibit the clearance and increase the plasma levels of theophylline. Concomitant use of inhalation anesthetics and calcium antagonists needs careful titration to avoid excessive cardiovascular depression. Verapamil may potentiate the activity of neuromuscular blocking agents (curare-like and depolarizing); dosage reduction may be required. There was no evidence of a carcinogenic potential of verapamil administered to rats for 2 years. A study in rats did not suggest a tumorigenic potential, and verapamil was not mutagenic in the Ames test. Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. This drug should be used during pregnancy, labor, and delivery only if clearly needed. Verapamil is excreted in breast milk; therefore, nursing should be discontinued during verapamil use.

Adverse Reactions: Constipation (7.3%), dizziness (3.3%), nausea (2.7%), hypotension (2.5%), headache (2.2%), edema (1.9%), CHF, pulmonary edema (1.8%), fatigue (1.7%), dyspnea (1.4%), bradycardia: HR < 50/min (1.4%), AV block: total 1°,2°,3° (1.2%), 2° and 3° (0.8%), rash (1.2%), flushing (0.6%), elevated liver enzymes, reversible non-obstructive paralytic ileus. The following reactions, reported in 1.0% or less of patients, occurred under conditions where a causal relationship is uncertain: angina pectoris, atrioventricular dissociation, chest pain, claudication, myocardial infarction, palpitations, purpura (vasculitis), syncope, diarrhea, dry mouth, gastrointestinal distress, gingival hyperplasia, ecchymosis or bruising, cerebrovascular accident, confusion, equilibrium disorders, insomnia, muscle cramps, paresthesia, psychotic symptoms, shakiness, somnolence, arthralgia and rash, exanthema, hair loss, hyperkeratosis, macules, sweating, urticaria, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, blurred vision, gynecomastia, galactorrhea/hyperprolactinemia, increased urination, spotty menstruation, impotence.

4/11/91 • P91CA6277V

Address medical inquiries to:
G.D. Searle & Co.
Medical & Scientific Information Department
4901 Searle Parkway
Skokie, IL 60077



A92CA6506T

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

BOLETIN

VOL. 84 • NUM. 6 - 7

JUNIO - JULIO 1992



Dr. Ramón Emeterio Betances

El 6 de septiembre de 1898, meses después de estallar la Guerra Hispano-americana y la invasión de las Antillas que tanto amó, muere en París aquél que a pesar de haber podido disfrutar de la más alta posición social y económica, todo lo ofrece en el Ara del Altar de la Patria. Luis Bonafoux, su biógrafo, lo describe así:



"El amarillento marfil de la fisonomía de Betances destacábase de la blancura del almohadón donde reposaba su marchita cabeza de hombre triste y resignado y con su larga barba blanca pareciome un Cristo muy viejo, agonizando sobre los escombros de todo cuanto había amado... y así, solo, angustiado y pobre, murió el hombre... cuya norma de conducta en todo tiempo fue este aforismo en uno de sus libros:

"Trabajar es producir
y producir es servir a la humanidad.
Producir cuanto uno pueda
y hacer todo el bien que uno pueda,
es llenar la vida de un ciudadano
y de un hombre de bien".

Pero como dijo Martí:

"Hay hombres que hasta después de muertos dan luz de aurora".

ESTE ES RAMON EMETERIO BETANCES
PADRE DE LA MEDICINA PUERTORRIQUEÑA
PADRE DE LA PATRIA.

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

BOLETIN

1902 ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

OFICINAS ADMINISTRATIVAS

Asociación Médica de Puerto Rico
Ave. Fernández Juncos Núm. 1305 - Apartado 9387
Santurce, Puerto Rico 00908 · Tel (809) 721-6969

SUBSCRIPCIONES Y ANUNCIOS

Asociación Médica de Puerto Rico
Apartado 9387 · Santurce, Puerto Rico 00908
Tel. (809) 721-6969

Publicación mensual - $40.00 anuales. El Boletín se distribuye a todos los miembros de la Asociación Médica de Puerto Rico como parte de su cuota anual.
Todo anuncio que se publique en el Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico deberá cumplir con las normas establecidas por la Asociación Médica de Puerto Rico y la Asociación Médica Americana.
La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por los productos o servicios anunciados. La publicación los mismos no necesariamente implica el endoso de la Asociación Médica de Puerto Rico.
Todo anuncio para ser publicado debe reunir las normas establecidas por la publicación. Todo material debe entregarse listo para la imprenta y con sesenta días con anterioridad a su publicación. La AMPR no se hará responsable por material y/o artículos que no cumplan con estos requisitos.

U.S.A. Advertising Representative
State Medical Journal Advertising Bureau
711 South Blvd. Oak Park, Illinois, 60302

Todo artículo recibido y/o publicado está sujeto a las normas y reglamentos de la Asociación Médica de Puerto Rico. Ningún artículo que haya sido previamente publicado será aceptado para esta publicación. La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por las opiniones expresadas o puntos de vista vertidos por los autores, a menos que esta opinión esté claramente expresada y/o definida dentro del contexto del artículo.

Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico is published monthly for 440.00 per year by Asociación Médica de Puerto Rico. 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. Box 9387, Santurce, Puerto Rico 00908.
"POSTMASTER" Send address changes to Boletín Asociación Médica de Puerto Rico, 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. Box 9387, Santurce, Puerto Rico 00908.

Catalogado en Cumulative Index e Index Medicus.
Listed in Cumulative Index and Index Medicus.

Contenido


ampr
FUNDADO 1903


1902
ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

Bosquejo Histórico - Semblanza

*Ismael Rodríguez Ibáñez, M.D.**

Don Benjamín Cole (Q.E.P.D.), siendo Representante a la Cámara de Representantes, presentó el proyecto de ley, que creó el Centro Médico de Mayagüez el día 9 de marzo de 1960. Se convirtió en Ley el día 11 de junio del mismo año. Para esa época servía de hospital base a la Región Oeste de Salud, el Hospital de Distrito de Aguadilla.

Casi al final de la construcción de la estructura física del nuevo hospital, (1966-1968), se inició en el viejo Hospital de Distrito de Aguadilla una corriente de superación profesional, que marcaría el inicio del concepto actual de trabajo, que permea hoy al Centro Médico de Mayagüez.

Fue allí que se obtuvo el reconocimiento por el Consejo de Educación de la Asociación Médica Americana para los primeros departamentos reconocidos del Centro Médico de Mayagüez, primero el Departamento de Pediatría, seguido por el Departamento de Maternidad. Pediatría fue impulsado por los Drs. Luis C. Nina Ortega y Gilberto Cardona y mantenido hoy por los Drs. Arturo López y María de los Angeles del Río. El Departamento de Ginecología y Obstetricia fue impulsado por el Dr. Vicente Luzón y mantenido, al presente, por el Dr. Armando Gutiérrez y la Dra. Vilma González.

Abre pues, sus puertas, el Centro Médico de Mayagüez, con dos Programas debidamente acreditados el 2 de febrero de 1971, día de la Virgen de la Candelaria, Patrona de Mayagüez.

El Programa de Cirugía logró su reconocimiento bajo la dirección del Dr. José E. Ibáñez, reactivado luego bajo la dirección del Dr. Gerhard Ramírez Schon y lo han mantenido, reconocido, cumplimentando las exigencias, cada vez más rígidas, de las agencias acreditadoras los Drs. Víctor Ortiz Justiniano, Luis Ramírez Ferrer y Juan R. Díaz Troche.

El Departamento de Medicina ha mantenido su reconocimiento desde 1972 gracias a las gestiones del Dr. José Ramírez Rivera y al presente regenteado por los Drs. Miguel Vigo y José Capellán.

El Centro Médico de Mayagüez, Hospital Terciario de excelencia, sirviendo a una población de medio millón de habitantes, es no sólo una Fragua de Especialistas Médicos en las Especialidades Básicas, sino también cuna de Enseñanza y experiencia para profesiones aliadas a la salud.

En 1975, en unión a la Escuela Vocacional de Mayagüez, dieron inicio los Cursos de Tecnología Radiológica bajo la dirección de nuestro ex-supervisor de Radiología,Sr. Nemesio Bosque. Bajo su égida y con la colaboración del Sr. Daniel Torres y la del Dr. Ismael Rodríguez Ibáñez se han preparado muchos de los técnicos, que le sirven a las diversas facilidades de Rayos X del área. En 1986 el programa pasó a la Universidad Interamericana (Recinto de San Germán) bajo la dirección del doctor Armando Márquez y que hoy dirige el nuevo Director del Departamento de Radiología, el Dr. Angel Colón Loyola.

Nuestra Institución se siente orgullosa de ser sede del Curso de Tecnología Médica, en consorcio con la Universidad Interamericana. Son varios los miembros de nuestra Facultad, que dirigidos en sus comienzos por el Dr. Jesús Vega y al presente por el Dr. Oscar Trujillo, ayudan en el adiestramiento técnico de estos profesionales. Muchos hacen su práctica con la ayuda del personal del Laboratorio Clínico de este Hospital. Fue este Departamento el pionero en solicitar la aprobación del Programa de Maestría.

Las Escuelas de Enfermería del área tienen sus experiencias clínicas en nuestro Hospital. Vemos todos los días y coordinado por el área de Desarrollo de Personal, los estudiantes del Recinto Universitario de Mayagüez, Universidad Interamericana y el Colegio Antillano haciendo sus prácticas en los diversos departamentos clínicos.

Todas las actividades de enseñanza para el personal médico y paramédico son coordinadas a través de la Oficina de Educación Médica, que dirige la Dra. Elba Morales de Román. Ofrece también un Internado transicional, debidamente acreditado.

Los Departamentos sirven de taller de enseñanza para los estudiantes de Medicina de la Universidad de Puerto Rico, a través del Consorcio Educativo del Oeste, que se estableció en 1975.

El Centro Médico de Mayagüez cuenta, además, con:

- Centro Pediátrico de Servicios Habilitativos y Rehabilitativos dirigido por la Dra. María L. Marchand
- Departamento de Radiología, totalmente renovado y dotado de Tomografía Computarizada de alta resolución, dirigido por el Dr. Angel Colón Loyola.
- Departamento de Radioterapia, en fase de instalación del Acelerador Lineal, dirigido por la Dra. Gloria Arroyo Bosch.
- Departamento de Medicina Nuclear, con dos modernas Cámaras de Centelleo y dos sofisticadas computadoras y facilidades para Spect (Single Photon Emission Computarized Tomography), dirigido por la Dra. Araceli Rivera Serrano.
- Unidad de Intensivo Neonatal con equipo moderno para asistir las enfermedades y malformaciones neonatales a cargo de los neonatólogos Dres. Ramos Perea y González Olmo y el cirujano pediátrico Dr. Víctor N. Ortiz.
- Centro de Inmunología y ESTANCIA CORAZON (Hogar para personas con SIDA) que dirige el Dr. Carlos J. González.
- Centro de Salud Mental - Residencia para médicos, estudiantes, enfermeras y paramédicos.

Y para terminar este bosquejo señalamos que la Facultad Médica del Hospital, que lleva el nombre del distinguido galeno y patriota "Dr. Ramón Emeterio Betances" consta de 90 miembros habiendo sido su primer Director Médico el Dr. Jafeth Ramírez Ledesma (Q.E.P.D.) y su primer Administrador el Sr. Miguel Angel Sepúlveda.

Al cumplirse el pasado 2 de febrero de 1993 el Vigésimo Segundo Aniversario de su inauguración, todos los que laboramos en este complejo Médico nos sentimos orgullosos de que se haya desarrollado la infraestructura material y espiritual para su progreso y continuo desarrollo y así continuar sirviendo, cada día, más y mejor a nuestros enfermos.

**Miembro Fundador Primera Facultad Médica*

Escuela de Medicina para Mayagüez: ¡Ahora o nunca!

Luis O. Ramírez Ferrer, MD, FACS*

¿Podrá ser una realidad? Puerto Rico cuenta en este momento con cuatro escuelas de Medicina, tres de las cuales están debidamente acreditadas por "Liaison Committee on Medical Education" (LCME), y una, la Escuela San Juan Bautista, que aunque está acreditada por el Consejo General de Enseñanza, carece de unas ciencias clínicas adecuadas que le permitan conseguir la acreditación por el LCME.

¿Podrá la Escuela San Juan Bautista cumplir con este requisito?

El Honorable Secretario de Salud, el Dr. Enrique Vázquez Quintana, en varias ocasiones en este mismo Boletín, ha manifestado la deseabilidad que se regionalicen las cuatro escuelas de Medicina existentes a los cuatro grandes centros hospitalarios de Puerto Rico. Esto es, a saber: La Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico al Hospital Universitario; la Escuela de Medicina de la Universidad Central del Caribe al Hospital Regional de Bayamón; la Escuela de Ponce al Hospital Regional de Ponce y la Escuela San Juan Bautista al Centro Médico de Mayagüez. En esta regionalización se beneficiarían, tanto las escuelas de Medicina al contar con programas acreditados de internado y residencias, como los grandes centros hospitalarios, pues contarían con el respaldo necesario de una escuela de Medicina especialmente en lo que compete a investigación y desarrollo de las ciencias básicas. Al presente sólo la Escuela de Medicina San Juan Bautista carece de ese fenómeno de afiliación entre ellos y un hospital que tenga todos los programas de residencias aprobados.

El Centro Médico de Mayagüez ha tratado, a lo largo de sus 20 años de fundado, de mantener cuatro programas de residencia aprobados en las disciplinas de Medicina, Obstetricia y Ginecología, Pediatría y Cirugía, y un internado flexible. El poder mantener estos programas acreditados ha costado muchos sacrificios por parte de la Facultad Médica y la Administración de dicho hospital. Lograr cumplir con los requisitos de acreditación de las agencias acreditadoras ha sido cada día más cuesta arriba. La razón más grande para ello ha sido el no contar con el respaldo y/o la afiliación de una escuela de Medicina. Hay dos grandes problemas que surgen de esta falta de respaldo, en primer lugar la carencia de suficientes facultativos de ciencias básicas que puedan, junto a los facultativos de ciencias clínicas, lograr un sinnúmero de publicaciones al año y desarrollar programas de investigación de primera clase; cosa que hasta el presente, en el Centro Médico de Mayagüez le ha tocado sólo a los facultativos clínicos. Ejemplo de esto son los artículos que hoy publica el Departamento de Cirugía del Centro Médico de Mayagüez en este Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico. En segundo lugar, la inestabilidad que se desprende de esa falta de respaldo, crea dudas en los médicos, buenos candidatos a alguna especialidad, que no ven al Centro Médico de Mayagüez como un lugar seguro para terminar sus estudios post graduados. Es obvio que esto causa el que no necesariamente los mejores médicos graduados vengan al Centro Médico de Mayagüez a hacer sus especialidades. Si la selección no es la mejor, el producto final no será el mejor. De allí la dificultad de que al finalizar sus residencias menos del 50% de los egresados no pueden pasar los "Boards" de su especialidad, requisito éste para la acreditación de los programas.

Si en adición a todo lo antes expresado vemos que la región oeste cuenta con la Universidad Interamericana, Recinto de San Germán, que ya ofrece estudios conducentes al grado de Tecnología Médica, Enfermería, Tecnología Radiológica y otras disciplinas asociadas a la salud y que ya utilizan al Centro Médico de Mayagüez como taller de trabajo para estos programas; podrían ser ellos el eslabón en la fusión de la Escuela de Medicina San Juan Bautista y el Centro Médico de Mayagüez.

Es éste el momento propicio para que piensen en el Centro Médico de Mayagüez como la mejor alternativa para que la Escuela de Medicina San Juan Bautista logre su acreditación por el LCME, para el mejor funcionamiento de nuestro sistema. Contamos con un Secretario de Salud que cree en el concepto de regionalización; una Escuela de Medicina San Juan Bautista que necesita de unas ciencias clínicas adecuadas; con un Centro Médico de Mayagüez con sus cuatro programas de residencia aprobados y una Universidad Interamericana que quizás esté dispuesta a respaldar y administrar este concepto. Esto es una unión que nos beneficia a todos. De no ser así la Escuela de Medicina San Juan Bautista jamás logrará su acreditación y al Centro Médico de Mayagüez cada día se le hará más difícil mantener sus programas acreditados.

Escuela de Medicina para Mayagüez: ¡Ahora o nunca!

*Director – Departamento de Cirugía Centro Médico de Mayagüez

Sembrando la semilla del conocimiento

**Elba I. Morales de Román, M.D., F.A.A.P.*

Educar a profesionales de la salud es uno de los objetivos principales de la existencia del Hospital Dr. Ramón E. Betances - Centro Médico de Mayagüez. Desde su inauguración en el 1971, su Facultad y su administración se han esmerado por la enseñanza y la investigación clínica. Esto sin menoscabo de la prestación de excelentes servicios de salud a la población de alrededor de 600,000 habitantes de la Región Oeste de Puerto Rico.

Con gran satisfacción el Centro Médico de Mayagüez ha servido como taller clínico a estudiantes de Rayos X, Tecnología Médica, Enfermería y Odontología. En el campo de la Medicina ha participado activamente en la formación total de los médicos impartiendo desde los conocimientos más básicos hasta los más sofisticados y especializados. A tales efectos ha mantenido nexos con varias escuelas de Medicina, a saber: en Santo Domingo con la de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, en los Estados Unidos con la de la Universidad de Nueva York y en Puerto Rico con la de la Universidad de Puerto Rico. De esta última ha sido un puntal en su desarrollo al ser partícipe de la creación y parte integral del Consorcio Educativo. Este Consorcio Educativo ha sido considerado por las agencias acreditadoras americanas de escuelas de Medicina como una de las fortalezas de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico.

El Hospital Dr. Ramón E. Betances - Centro Médico de Mayagüez se afana por mantener una excelente calidad de profesionales Médicos. Por eso se somete a las rigurosas exigencias del Consejo de Acreditación de Educación Médica Graduada (ACGME, siglas en inglés). Por eso se esmera en proveer un ambiente adecuado de estudio, propiciando interés en la adquisición de conocimientos y destrezas y sembrando la semilla del entusiasmo por la investigación clínica. Eso ha redundado en el logro de mantener acreditados sus cinco Programas de Residencia: Año Transicional, Pediatría, Medicina Interna, Obstetricia -Ginecología y Cirugía.

Cabe señalar que en Puerto Rico sólo dos programas de Residencia en Cirugía poseen una acreditación completa. El del Centro Médico de Mayagüez es uno de ellos. Esto es el resultado de la dedicación y el esfuerzo de la Facultad de Cirugía del Hospital Dr. Ramón E. Betances, hábilmente dirigidos por los doctores Luis Ramírez Ferrer y Víctor Ortiz.

Como muestra de ese entusiasmo y actitud tan positiva, presentamos en esta edición los trabajos realizados por los Residentes y la Facultad del Departamento de Cirugía del Centro Médico de Mayagüez. Esperamos que esta semilla germine y que de ella surjan los frutos que alimentarán y mantendrán la educación de las generaciones futuras. De esta manera se producirán médicos responsables, competentes y dedicados que proveerán excelentes cuidados de salud a la humanidad, muy en particular a la población de Puerto Rico.

**Directora de Educación y Consorcio Educativo - Hospital Dr. Ramón E. Betances , Centro Médico de Mayagüez*

"Homo Cavat Lapidem Dentibus"

(El hombre cava su propia tumba con los dientes)

Aforismo antiguo que nos advierte sobre nuestros hábitos alimenticios y nos amonesta, bajo la capa del temor, de la bondad de la moderación.

Psoas Abscesses: A difficult to diagnose condition

*Gustavo A. Colberg, M.D.
*Víctor N. Ortiz, M.D., FACS, FAAP
**Juan R. Iturregui, M.D., FACS, FAAP

Summary: **Psoas abscess is almost often caused by infection with staphylococcus aureus. Classic symptoms are localized pain, persistent fever, a limping gait, and hip flexion. Diagnosis can be confirmed by ultrasound and CT scan. Adequate treatment consists of drainage of the abscess and proper antibiotic therapy.**

The Psoas muscle is a long fusiform retroperitoneal structure originating from the transverse processes of the lumbar vertebrae and the lateral aspects of the lower thoracic and all the lumbar vertebral bodies. It passes through the pelvis inserting on the lesser thoracanter of the femur. Since this muscle is closely related to many major abdominal and pelvic structures, infections are relatively common secondary to Chron's Disease, tubercolosis, or urologic problems. Primary infections, being most of them from hematogenous spread occur most often in younger patients in which the diagnosis is cmmonly missed, later developing or reappearing as a chronic illness. We want to discuss the unusual clinical case of psoas abscess in a child, with review of the most recent pertinent literature.

Case Report

K.S. is a 6 year old female patient with history of Hirschsprung's Disease diagnosed at 10 months of age, for which she underwent a Soave endorectal pull-through three months later. She did well until 9 days prior to this admission, when she developed a mild left suprapubic pain associated with increasing left hip pain, limping of her left lower extremity and low grade fever. She was evaluated elsewhere and treated with oral antibiotics for what was thought to be a urinary tract infection. Since no improvement was evidenced, she was referred and admitted to the Mayagüez Medical Center. There was no history of trauma, upper respiratory or urinary tract infection.

On physical examination, she presented a mild fever (38 degrees centigrade) but was alert and oriented. The abdomen was soft and depressible, bowel sounds were present and there was a pin-point tenderness localized over the left suprapubic area, but no rebound or muscular guarding was present. Rectal examination was negative. Examination of the lower extremities showed persistent flexion of the hip at approximately 130 degrees with mild tenderness upon passive flexion and extension. There were no motor or sensory deficits, cellulitis, edema, cyanosis or abnormal pulses. Head, neck and pharyngeal examinations were normal.

Laboratory data showed: WBC - 13,000, with 80 segs. Urine culture, and blood culture were negative. Left hip roentgenograms were unremarkable. Bone scan was normal; and abdominal roentgenograms and Barium Enema were also normal.

An abdominal sonogram and C.T. scan were done revealing a complex mass at the left lower quadrant, involving the left psoas muscle which was felt to represent a psoas abscess. (Fig. 1)

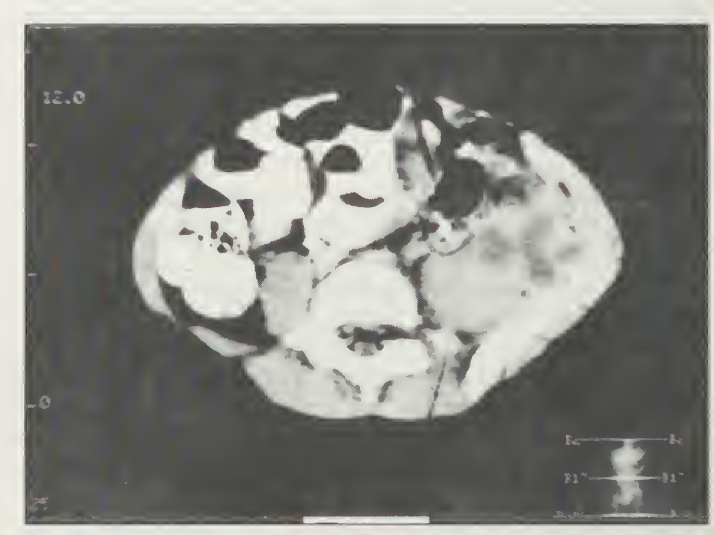


Fig. 1 - An abscess can be identified in the left pelvic cavity, within the left psoas muscle.

She immediately underwent extraperitoneal drainage of approximately 150-200 cc of odorless pus. Cultures from this secretion failed to demonstrate any bacterial growth. Post operative course was uneventful. her high temperatur subsided and she was discharged on oral antibiotic treatment without fever or limping. To be followed in the outpatient department.

Discussion

The treatment of psoas abscess is frequently delayed by failure to consider the diagnosis, and its common etiologies. (Table I). (1) Classic symptoms that should arise suspicioun are a limping gait, fever, hip pain, abdominal mass or positive rectal examination. Symptoms related to psoas spasm are hip flexion, external rotation, scoliosis to the side of the abscess and a limping gait. (2,3,4).

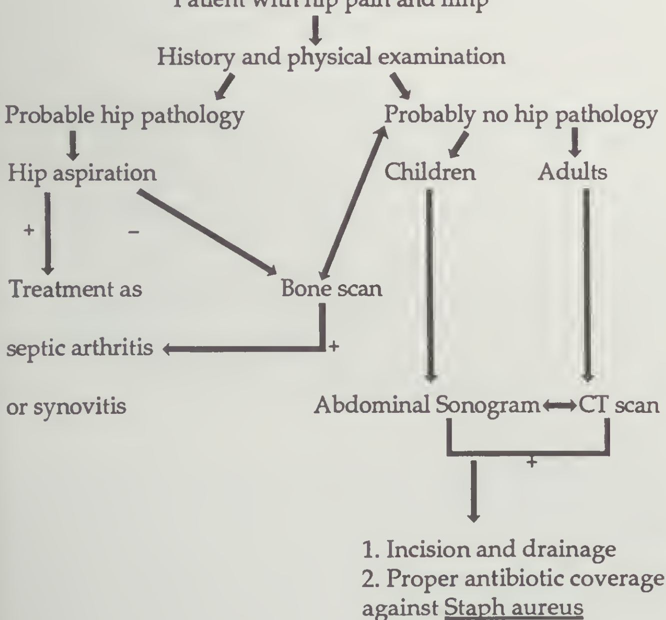
The differential diagnosis for this patient's particular symptoms complex includes: septic arthritis of the hip, avascular necrosis of the head of the femur and transient synovitis. (Table II). (4)

*From the Departments of *Surgery and **Urology, Mayaguez Medical Center, Mayaguez, P.R.*

Table I (1)
Psoas Abscess

Type	Etiology
Primary 60% approx.	- Occurs without associated disease - Mainly caused by hematogenous spread of gram (positive) (staph aureus) - Predominatly seen in males less than 10 years and more often on the left side
Secondary 40% approx.	- Results from spread of infection from gastrointestinal tract - Mainly polymicrobial (gram negative) - Highly associated to Chron's disease, Tuberculosis Retroperitoneal nodal cavitation, Ulcerative colitis, Perforated appendicitis, Perirenal infections, carcinoma, Foreign body complications, Diverticulitis and osteomyelitis

Table II - Psoas Abscess
Algorithm for Diagnosis and Treatment



Psoas abscesses can occur by continguity from infections in the peritoneum or retroperitoneum. It can also occur secondary to direct trauma or to distant hematogenous or lymphatic spread; or it can be of unknown etology. It is most commonly seen as a complication of diverticulitis, colon cancer, Chron's disease, spinal tuberculosis, appendicitis or genitourinary extravasation secondary to obstruction. (5)

The child who presents with a limping gait can present a diagnostic challenge. After hippathology is ruled out, the most appropriate step is an abdominopelvic sonogram or an abdominal CT scan.

Incision and drainage of the abscess has remained essentially unchanged over the past decades, as the surgical treatment of choice. It is approached extraperitoneally and drained through the flank. Antistaphylococcal antibiotic coverage should always be included initially, together with coverage for gram negative enteric organisms while the culture results are pending. Most reported cases have been diagnosed late, when the disease process has already caused untoward sequelae. (6)

Resumen: **Abceso del músculo psoas está causado en la mayoría de los casos por infección por estafilococo áureo. Los síntomas clásicos son: dolor localizado, fiebre persistente, cojera la caminar y flexión del muslo. El diagnóstico se confirma por estudios de ultrasonido y de tomografía computarizada. El tratamiento adecuado de la condición, consiste de drenaje del abceso y antibiótico-terapia específica.**

References:

1. **Ricci M:** Editors Letter, Re: Primary Psoas Abscess, J. Urology; 137: 485-486
2. **Haines J, William M, Chop D.** et al: Primary Psoas Abscess, an often insidious infection. Postgraduate Medicine 1990; 87: 287-288
3. **Toran A, Leonel A, Lotan D,** et al: Delayed diagnosis of a primary psoas abscess mimicking septic arthritis of the hip. J. Pediatric Surg. 1989; 24: 227-228
4. **Schwaitzberg S, Pokorn W, Thruston R,** et al: Psoas abscess in children. J. Pediatric Surg. 1985; 20: 339-349
5. **Lane B, Smith A:** Primary Psoas Abscess. J. Urology; 137: 485-486
6. **Rivera J, Otheguy J, Nives J,** et al: Painful inguinal mass-Uncommon presentation of retroperitoneal abscess. Bol Asoc. Med. Puerto Rico 1991; 83: 402-403

Saphenofemoral venous cutdowns for the nutritional support of the premature and full term infant

Víctor N. Ortiz, MD, FACS, FAAP
Juan R. Díaz, MD, FACS
Efraín R. Vidal, MD
Juan C. Martínez, MD

Introduction

The saphenofemoral venous cutdown has generally not been given adequate attention for intravenous nutrition. Few articles proving or disproving the safety and edffectiveness of this procedure could be identified in the literature. We have been using this procedure as our first choice for central venous access in our premature and fullterm neonates.

Total parenteral nutrition (TPN) has been proven to be life saving for many infants (1), but venous access in these infants is an ever present problem. The vast majority of an infant's protein and caloric needs can be met by oral and/or perophera lintravenous routes. (2) In fact, may infants can have central lines threaded via percutaneous peripheral intravenous access. (3) In a busy neonatal intensive care unit, there will be critically ill neonates at any given time, that will require TPN for long periods of time. It is this type of infant that will require safe and effective long-term central venous access. Many authors have published their techniques and preferences for location and placement of these access sites. (2-10) At our institution, we agree with the general premise of peripheral access first and central access when absolutely necessary, when faced with the neonate that requires central venous access, our approach differs from that generally stated in the literature. We use the proximal greater saphenofemoral venous cutdown with distal tunneling with catheter placement in the inferior vena cava. We have preferred this access over percutaneous subclavian, jugular, or facial cutdowns and have been satisfied with the results.

Materials and methods

Twenty-five consecutive neonates required central venous TPN, at The Mayaguez Medical Center's Pediatric Intensive Care units. In all, 30 lines were placed via the saphenofemoral approach. The study period was from January through December 1991.

The infants included in this study and their vital statistics are sumarized in Table 1. This involved placement of 30 catheters with 360 catheter days in 25 infants. The study included 10 males and 15 females with a mean gestational age of 32 weeks; mean birth weight 1,600 g.

All lines were placed by the same surgeon, (V.N.O.), or a surgical resident under his supervision. The infant was placed in the Ohio Servo Control Unit and the extremity to be used was restrained. Betadine preparation was carried out and strict aseptic techniques followed. A 22 gauge Desseret polythylene catheter (Parke, Davis & Co., Sandy, Utah) was used in all infants. Anesthesia was obtained using 0.5% Xylocaine in appropriate dosages. The skin incision was placed in a lower medial groin crrrease in the proximal thigh about 0.5 to 1 cm in length. The greater saphenous vein was identified by sharp dissection and followed proximally to the fossa ovalis and its junction with the deep femoral vein this point the vein was isolated proximally and distally with 4-0 chromic sutures.A subcutaneous tunnel was made distally for entrance of the catheter, which was threaded proximally into the saphenofemoral junction and the catheter inserted via a transsverse venotomy into the sahenous vein and the catheter threaded into the inferior vena cava to a level of about L_2 to L_3.

Table 1.
Vital Statistics

Patients	25 (10/15 m/f)
Catheters	30
Mean Gestational Age	32 wk
Mean birthweight	1,600 g (830 - 3900)
Mortality	5 (20%)
Mortality 2° to catheters	0
Mean catheter duration	13 d (1-30)
Total catheter days	393

The chromic sutures were tried to stabilize the catheter, and the proximal incision closed with interrupted sutures. The catheter was seccured to the skin at its distal exit with sutures. Betadine ointment was applied to the proximal skin incision and distal catheter skin exit andsterile dressings applied. All lines were checked for correct placement by roentgenograms immediately following placement.

The lines were used for TPN only. The cutdown site was inspected and the findings recorded daily by the physician on rounds. Dressings were changed every third day or more frequently as needed. The catheters were removed only for one of the following reasons: (1) accidental disloggement; (2) therapy completed; (3) mechanical catheter complications; (4) infection or catheter associated sepsis.

From the Department of Surgery, Mayaguez Medical Center, Mayaguez, Puerto Rico.

Results

All 25 neonates were seveerely ill. Many had congenital gastrointestinal, cardiac, or renal anomalies. Also seen were the commonly associated conditions of prematurity; ie, necrotizing enterocolitis and bronchopulmonary dysplasia (Table 2).

Table 2.
Main Diagnosis

Necrotizing Enterocolitis	10
Esophageal Atresia	6
Brochdalek hernia	3
Duodenal Atresia	2
Gastroschisis	2
Jejunal Atresia	1
Omphalocele	1

Of the 30 catheters placed, 15 (50%) were removed electively. Five patients died with lines in place and functional. Ten catheters were removed for mechanical of infections complications (Table 3).

Table 3.
Complications and their Frequencies

Complication	No. (%)
Leg Swelling	10 (40)
Catheter Occlusion	5 (20)
Fluid Leak	2 (8)
Wound Infection	2 (8)

The most common complication was swelling of the ipssilateral leg. The swelling was usually controlled by simple elevation of the leg and always disappeared promptly when the line was removed. Only once did it become severe enough to cause removal of the catheter.

Five catheters thrombosed requiring removal. Two catheters developed fluid leaks usually from a small fracture line at a fixed position on the skin, requiring removal. We encountered two wound infections. Both were gram positive, and both were treated with catheter removal and local wound care. There were no catheter associated deaths, no suspected or documented pulmonary emboli, no caval thrombosis, and no major venous perforations or erosions.

As mentioned the mortality rate was 20% (5 deaths). All infants died of irreversible multiple organ failure, assòciated to sepsis. Although the follow-up is short, there is no evidence of saphenous or deep venous insufficiency in the twenty surviving infants.

Discussion

The results of this review show the saphenofemoral cutdown with central venous access in the inferior vena cava to be acceptable as compares with other access sites. The saphenofemoral cutdown is rarely mentioned in the literature. It is felt to be associated with a high incidence of major vein thrombosis, septic thrombophlebitis, and severe wound infections because of its proximity to the groin. Although these statements are often made, they seem to be anecdotal, since we could find no series in the English literature to prove or disprove them.

Our complication and infection rates were equal to, or less than of other series, with figures in the 4% to 26% range. [7-11] (Table IV) We believe that with meticulous wound care, frequent dressing changes, use of the Op-Site and distal subcutaneous tunneling, wound infections can be held to a minimum. [12,13]

Table 4.
Morbidity Comparison

	Leg Swelling %	Catheter Occlusion %	Fluid Leak %	Wound Infection %
Leoff[7]	7.8	26.6	2	25.6
Talbert[8]	12	30	4	14
Donahoe[9]	14	24	16	15
Balagtar[10]	9	12	9	16
Groff[11]	45	9	7	12
Ours	40	20	8	8

Our group used a polyethylene catheter for all the cases reviewed. Recent reports seem to favor the smaller, more flexible, Silastic catheters (Cook, Inc., Bloomington, Ind.). The Silastic catheter is apparently less thrombo-genic, less prone to infections, but more expenside, and more difficult to handle. [14,15]

This cutdown and access procedure is safe, effective, cheaper, easier to teach, and immediate complications less devastating than in any of the other central access procedures. It requires only a simple pediatric cutdown tray, no fluoroscopy suite, and no operating oom facilities as recommended by others.[2] It can be performed quickly and the only technical difficulty encontered is an occasional problem negotiating the saphenofemoral junction with the catheter. This problem is avoided by making the venotomy as proximal as possible on the sahenous vein.

The scar is also very inconspicous, much less so than jugular or facial vein cutdown scars. These lines can also be tunneled out distally and secured very well to the lower extremities, much better than when the neck is used for central venous access. The infant can easily be held and fondled by the nurses and parents, since the

intravenous lines are in a much less cumbersome position.

We encounteres no severe life threatening complications such as caval erosions, thrombosis, or pulmonary emboli, although they have been reported by others from all types of venous lines.[16,17]

We therefore conclude that this approach is safe, simple, time saving, relatively inexpensive, and associated with no increase in morbidity or mortality when compared to other currently practiced procedures. It should be used more frequently in the care of critically ill infants and children.

Resumen: **Se estudian veinte y cinco neonatos a los cuales se le insertaron 30 cánulas centrales por medio de venesección de la unión safenofemoral. La edad promedio al nacer fue de 1,600 g. No se registraron muertes relacionadas al catéter.**

Complicaciones mínimas ocurrieron en 19 pacientes. Las complicaciones más comunes fueron: edema de la extremidad (40%), oclusión del catéter (20%) y derrame del líquido de infusión por rotura del catéter (10%). Las infecciones fueron menores y ocurrieron sólo en un 8 por ciento de los casos. Entendemos que este estudio demuestra la efectividad y seguridad de la venesección safenofemoral en procurar una vía central para el manejo nutricional tanto del neonato a término, como del prematuro.

References

1. **Yu VYH, Hendry P, James B, et al:** Total parenteral nutrition in very low birthweight infants: A controlled trial. Arch Dis Child 1979; 54:653-661
2. **Coran AG, Filler RM:** Total parenteral nutrition, in **Ravitch MD, Welch KJ, Benson CD, et al** (eds): Pediatric Surgery (Vol. 1). Year Book Medical, 1979 pp 53-62
3. **Riordan TP,** Placement of central venous lines in the premature infant. J. Parent Ent Nutr, 1979; 3:381-382
4. **Vain NE, Georgeson KE, Cha C C, et al:** Central paenteral alimentation in newborn infants. A new technique for catheter placement, J. Pediatr, 1979; 93:864-866
5. **Hall RT, Rhodes PG:** Total parenteral alimentation vía indwelling umbilical catheters in the newborn period. Arch Dis Child, 1979; 51:929-934
6. **Morgan WW Jr, Harkins GA:** Percutaneous introduction of long term indwelling venous catheters in infants. J. Pediatr Surg 1972; 7:538-541
7. **Leoff DS, Matlak ME, Black RE, et al:** Insertion of a small central venous catheter in neonates and young infants. J. Pediatr Surg 1982; 17:944-949
8. **Talbert JL, Haller JA:** The optimal site for central venous measurement in newborn infants. J.Surg Res 1966; 6:168-170
9. **Donahoe PK, Kim SH:** The inferior epigastre vein as an alternatesite for central venous hyperaalimentation. J. Pediatr Surg 1980; 15:737-738
10. **Balagtas RC, Bell CE, Edwards LD, et al:** Risk of local and systemic infections associated with umbilical vein catheterization: A prospective study in 86 newborn patients. Pediatrics 1971; 48:359-367
11. **Groff DB:** Complications of intravenous hyperalimentation in newborn and infants. J Pediatr Surg 1969; 4:460-464
12. **Palidor PJ, Simonowitz DA, Oveskovich MR, et al:** Use of Op-Site as an occlusive dressing for total parenteral nutrition catheters. J Parent Ent Nutr 1982; 6:150-151
13. **Jarrard MM, Olson CM, Freemon JB:** Daily dressing change effects of skin flora beneath subclavian catheter dressings during total parenteral nutrition. J Parent Ent Nutr 1980 4:391-392
14. **Welch GW, McKeel DW, Silverstein P, et al:** The role of catheter composition in the development of thrombophlebitis. Surg Gynecol Obstet 1974; 188:421-424
15. **Peter G, Lloyd-Still JD, Lovejoy FH:** Local infection and bacteremia from scalp vein needles polyethylene catheters in children. J Pediatr 1972; 80:78-83
16. **Wesley JR, Keens TG, Miller SW, et al:** Pulmonary embolism in the neonate: Occurrence during the course of parenteral nutrition. J Pediatr 1978; 93:113-115
17. **Shaw JC:** Parenteral nutrition in the management of sick low birthweight infants. Pediatr Clin North Am 1973; 20:333-358

Anterior cricoid split for acquired subglottic stenosis: The Mayaguez Medical Center experience

Víctor N. Ortíz, MD; FACS; FAAP, Frances Colón, MD***
Efraín Vidal, MD, Luis O. Ramírez, MD; FACS**
*Carlos Navarro, MD****

Summary: **Acquired subglottic stenosis is a common problem that often results from ventilatory support necessary in the prmature infant. In the past five years eight infants and children have undergone an anterior cricoid split for tight subglottic stenosis. All were prematures at birth requiring prolonged ventilatory support. They were all discharged from the nursery either asymptomatic (two) or minimally symptomatic (six) to be re-admitted for eventual surgery due to severe inspiratory stridor from two to sixteen months after birth. Bronchoscopy identified the site of obstruction in each case, as subglottic. Anterior cricoid split was performed and seven children were extubated at 10 to 14 days and subsequently discharged home asymptomatic; only one patient required postoperative tracheostomy. Bronchoscopy in all seven children showed a normal subglottic region. The excellent results in this series with no mortality and only one immediate failure indicate that the anterior cricoid split procedure is both a safe and effective operation for the treatment of severe acquired subglottic stenosis in infants and children.**

Acquired Subglottic Stenosis is a common problem in the pediatric population, often resulting from aggresive treatment of the premature infant with respiratory distress syndrome. In many such infants, prolonged intubation produces characteristic lesions at the cricoid cartilage resulting in subsequent tight stenosis. One early method of treatment for subglottic stenosis was tracheostomy. This was associated with a significant mortality and required lengthy periods of hospitalization, with major effects on infant growth and development. Repeated tracheal dilatation, steroid injections of the scar, placement of intratracheal stents, cryosurgery, and other methods of endotracheal resection have been attemped with mixed results. Our most recent experience with the cricoid split procedure, described by Cotton and Seid,[1] and modified by Holinger,[2] has been encouraging in relieving the significant respiratory obstruction found in these infants. We will present our results with this procedure in eight consecutive infants, including follow-up bronchoscopic examination and a standard questionnaire to assess both their response to the surgery and their subsequent development.

Materials and Methods

From 1985 to 1990, eight infants underwent anterior cricoid split for tight subglottic stenosis, and airway obstruction. All eight were premature, with gestational ages of 28 to 34 weeks. Each infant in the series presented with severe respiratory assistance. All infants were eventually extubated and all were discharged from the hospital. Six were discharged with mild degree of inspiratory stridor and two were considered to be asymptomatic on discharge. In the six symptomatic infants, symptoms worsened requiring readmission from 2 to 12 months after birth, with a mean of 4.2 months. In the two asymptomatic patients, symptoms started 4 and 14 months later requiring readmission to the hospital at 5 and 16 months, respectively.

Preoperative rigid and flexible bronchoscopy was performed in each case, demonstrating a tight subglottic stenosis with a narrow lumen less than 2.5 mm in diameter and no evidence of concomitant tracheomalacia. The operation was performed in the fashion initially described by Cotton and Seid[1], but later modified by Hollinger[2], consisting of a midline incision of the cricoid ring anteriorly with caudal extension in a vertical fashion through the first two tracheal cartilages and cephalad extension into the thyroid cartilage up to a point 2mm below the thyroid notch.

In all cases, an endotracheal tube was passed as a postoperative stent, via the nasotracheal route. This was removed from 10-14 days postoperatively, after keeping the patient heavily sedated and even paralyzed with assited ventilation as necessary. Extubation was carried out in the Pediatric Intensive Care Unit. Dexamethasone i mg/kg was given as an intravenous bolus several hours prior to extubation. Ultrasonic humidity and chest physical therapy was given routinely following extubation. One child extubated accidentally on her second postoperative day, requiring re-intubation and mechanical ventilation. She developed severe stridor after extubation and required a postoperative tracheostomy. There were no other significant complications after extubation. All children were discharged home asymptomatic, except for the tracheostomized one that was tranferred to the Philadelphia Children's Hospital. At follow-up ranging from 3 to 24 months, with a mean of 10 months, no child had symptoms referrable to the subglottic trachea. In all children growth and development were normal. Postoperative bronchoscopy was performed in each of the seven followed cases, demonstrating a normal subglorric trachea in all. Improvement was noted in each of these seven cases, as described by the parenteral questionnaire, in all cases described as dramatic. In all seven cases, voice was judge normal, as was feeding technique. The child that required tracheostomy is still tracheostomized, 18 months after surgery.

Discussion:

Respiratory distress syndrome (RDS) is responsible for 50% to 70% of premature deaths, and its treatment necessitates endotracheal intubation with, in many cases,

From the Department of *Surgery, **Pediatrics, * Anesthesia, Mayaguez Medical Center, Mayaguez, Puerto Rico*

Table 1.
Avoidance of Tracheostomy by Anterior Cricoid Split

Number of Patients (Percent)

	Ortiz *et al.*	Cotton Seid 1980	Pashley 1984	Frankel *et al.* 1984	Grundfast Coffman Milmoe 1985	Cotton 1985	Holinger Stankiewics Livingston 1987
Primary							
Succesful extubation	7(100%)	9(75%)	8(73%)	---------	6(43%)	18(78%)	14(78%)
Tracheostomy	0(0%)	3(25%)	3(27%)	---------	8(57%)	5(22%)	4(22%)
Total	7(100%)	12(100%)	11(100%)	---------	14(100%)	23(100%)	18(100%)
Secondary							
Succesful extubation	0(0%)	---------	12(86%)	10(100%)	9(75%)	14(88%)	6(75%)
Tracheostomy	1(100%)	---------	2(14%)	0(0%)	3(25%)	2(12%)	2(25%)
Total	1(100%)	---------	14(100%)	10(100%)	12(100%)	16(100%)	8(100%)
Combined							
Succesful extubation	7(88%)	9(75%)	20(80%)	10(100%)	15(58%)	32(82%)	20(77%)
Tracheostomy	1(12%)	3(25%)	5(20%)	0(0$)	11(42%)	7(18%)	6(23%)
Total	8(100%)	12(100%)	25(100%)	10(100%)	26(100%)	39(100%)	26(100%)

prolonged ventilatory support.[3] Currently, 45% of the admissions to a premature nursery require endotracheal intubation for periods exceeding seven days.[4] The subglottic trachea, as the narrowest point in the infant airway serves to provide a seal around this indwelling endotracheal tube. The pathophysiology of subglottic stenosis can thus be expalined by effects of the endotracheal tube against the non-complaint cricoid cartilaginous ring. Development of edema and mucosal hemorrhage lead to mucosal ulcerations at the cricoid ring, documented in one study at post morten examination in 15 of 16 neonates with RDS who were intubated for greater than six days.[3] Granulations develop secondary to ulceration and subsequent chondritis, which lead to the initial scar and subsequent mature fibrosis. While care to avoid placement of innapropriately large tubes has lowered the incidence of subglottic stenosis, 2.5% of admissions to a newborn intensive care unit were found to show acquired stenosis in the subglottic region.[4] This lesion appears to be most frequent in the smallest infants, due to both the decreased size of the tracheal lumen and the increased fragility of their tissues.

In addition, repeated intubation seems to increase markedly the trauma and in a study by Ratner and Whitfield, children with subglottic stenosis had been intubated on the average nearly twice as often as those who were nasotracheally intubated.[5] It appears that not only the size of the endotracheal tube and number of reintubations, but also the duration of intubation may be important criteria to development of subsequent subglottic stenosis.[6]

Surgical magament of subglottic stenosis has, in the past, traditionally involved tracheostomy to bypass the obstruction and provide a stable airway until the child's trachea "outgrew" the stenosis. Unfortunately, the mortality from tracheostomy in the infant has been variably estimated as ranging from 20% to 38%.[5,7,8] This is not necessarily from the surgical procedure itself, but from associated conditions and sequelae of maintaining patency through the tiny tracheostomy orifice, which requires frequent suctioning of secretions. In a review of 294 infants and children, Oliver reported that 31% had significant operative, postoperative, or decannulation complications, most of which occurred in children less than five years of age.[9] Furthermore, lenghthy periods to accomplish decannulation have been described, ranging from two to more than three years.[5,8,10] In addition, significant delay in development of motor and speech skills not unexpectedly, has been documented in children with tracheostomies.[5]

Other modalities have been proposed for treatment of subglottic stenosis but these remain unproven. Steroid injections have been used in an attempt to hasten scar remolding following dilatation attempts.Repeated dilatation and injections are required, with least successful results in children under two years of age.[11,12] Attempts to stent the trachea have not been enthusiastically endorsed. This is not surprising, as the factor that prevents satisfactory resolution by dilatation seems to be the cartilaginous and unyielding ring of the cricoid itself.[10] In one series of ten patients treated with prolonged dilatation using an indwelling stent, four deaths were described.[13] Downing and Johnson have described a technique for endoscopic resection of subglottic stenosis using the urethral resectoscope with mixed results.[14] Laser resection of the stenosis has avoided the use of tracheostomy and its subsequent complications, but requires an average of seven procedures before decannulation in one series reported by Hollinger.[15] Circumferential lesions are avoided for fear of producing and esophageal fistula. Rotgers and Talbert have reported use of cryotherapy for subglottic lesions in a small series.[16]

The cricoid split procedure first reported by Cotton and Seid[1], and later modified by Holinger[2], involves a midline anterior vertical incision through the lower part of the thyroid cartilage, the cricoid ring and upper tracheal cartilages at the point of greatest scar thickness. The revolutionary nature of this procedure is best appreciated by previous admonition to the surgeon that the younger the patient, the farther away from the cricoid should any tracheal incision be placed.[8] Cotton has emphasized the importance of a glottis clean of granulation tissue, prior to or, at the proposed cricoid split procedure, these granulations being responsible for many of his early failures at extubation after the split was pewrformed.

We have always placed a nasotracheal tube to obtain a more secure airway during the two-week period of postoperative stenting. This can easily be positioned at the time of operation if a red rubber catheter is passed cephalad through the tracheal incision by the surgeon. This exists through the naris and over this catheter an appropriate-sized (usually 3.5 to 4.0) nasotracheal tube can be guide under direct vision through the tracheal incision. The older child will require sedation and ventilatory assistance almost always; while the younger patient can probably be managed with sedation in a humidified head box. Nasogastric feeds can be safely provided during the two week recovery if gastroesophageal reflux is absent. It is must for these patients to be managed in a neonatal intensive care unit and, or pediatric intensive care unit depending on the age of the patient at the time of surgery, and if the case was referred from another institution or not.

Results of this procedure in selected patients have been quite gratifying. The use of postoperative fiberoptic and rigid bronchoscopy has allowed definite assesment of the previous site of incision of the subglottic trachea. In all cases, a widely patent trachea was appreciated as early as six weeks following operation, without recurrent stenosis. There was no evidence of tracheomalacia in the subglottic region.

In seven of the eight patients, parents were pleased with the surgical results achieved. The one case that required tracheostomy after extubation was the older patient in our series, and was kept sedated without ventilatory assistance and accidentally pulled the nasotracheal tube. Emergency intubation had to be carried out with apparent trauma to the surgical area and the already mentioned negative results. The overall excellent results in this series with no mortality and only one tracheostomized patient indicate that the anterior cricoid split procedure is both a safe and effective operation for the treatment of severe axquired subglottic stenosis in infants and children.

Resumen: **Estenosis subglótica adquirida es un hallazgo común, que generalmente resulta del apoyo ventilatorio tan necesario en el infante prematuro. En los últimos cinco años, se le ha practicado la división de cricoide anterior a 8 infantes y niños debido a estenosis subglótica. Todos fueron prematuros al nacer y requirieron apoyo ventilatorio prolongado. Todos fueron dados de alta dos asintomáticos y seis levemente sintomáticos para ser readmitidos para operación debido a estridor inspiratorio severo de 2 a 16 meses de edad. La broncoscopía identificó el sitio de obstrucción en cada caso, como subglótico. Se le practicó la división de cricoide anterior y 7 de éstos fueron extubados de 10 a 14 días más tarde y subsiguientemente dados de alta asintomáticos; solamente un paciente requirió traqueostomía post operatoria. La broncoscopía post operatoria en el grupo de 7 niños demostró un área subglótica normal. Los excelentes resultados de esta serie, sin mortalidad y sólo un fracaso inmediato son indicativos de que la división del cricoide anterior es un procedimiento seguro y efectivo en el manejo de la estenosis subglótica adquirida de infante y niños.**

References

1. **Cotton RT, Seid AB:** Management of the extubation problem in the premature child. Ann Oto 1980; 89: 508-511'2.
2. **Holinger LD, Stankiewicz JA, Livingston GL:** Anterior Cricoid Split: The Chicago Experience with an alternative to tracheostomy. Laryngoscope 1987; 97: 19-23
3. **Hawkins DB:** Hyaline membrane disease of the neonate. Prolonged intubation management: Effects on the larynx. Laryngoscope 1978; 88: 201-224
4. **Parkin JL, Stevens MH, Jung AL:** Acquired and congenital subglottic stenosis in the infant, Ann Otol 1976; 85: 573-581
5. **Ratner I. Whitfield J:** Acquired subglottic stenosis in the very -low-birth-weight infant. Am J. Dis Child 1983; 137: 40-43
6. **Rasche RFH, Huhns LR:** Histopathologic changes in airway mucosa of infants after endotracheal intubation. Pediatrics 1972; 50: 632-637
7. **Rodgers BM, Rooks JJ Talbert JL:** Pediatric tracheostomy: Longterm evaluation. J. Pediatr 1979; 14:258-263
8. **Fearon B. Ellis D:** The management of long term airway problems in infants and children. Ann Otol 1971; 80:669-677
9. **Oliver P. Richardson JR, Clubb RW, et al:** Tracheostomy in children. N. Engl J. Med 1962; 267:631-637
10. **Papsidero MJ, Pashley NRT:** Acquired stenosis of the upper airway in neonates. An increasing problem. ann Otol 1980; 89:512-514
11. **Waggoner LG, Belenky WM, Clark CE:** Treatment of acquired subglottic stenosis. Ann Otol 1973; 82:822-826
12. **Othersen HB:** Intubation injuries of the trachea in children. Management and prevention. Ann Surg 1979; 189:601-606
13. **Kotton B:** The treatment of subglottic stenosis in children by prolonged dilatation. Laryngoscope 1979; 89:1988-1990
14. **Downing TP, Johnson DG:** Excision of subglottic stenosis with urethral resectoscope. J. Pediatr Surg 1979; 14:252-257
15. **Holinger LD:** Treatment of severe subglottic stenosis without tracheotomy. Am Otol Rhinol Laryngol 1982; 91:407-412
16. **Rodgers BM, Talbert JL:** Clinical application of endotracheal cryotherapy. J. Pediatr Surg 1978; 13:662-668

Suction rectal biopsy in the diagnosis of Hirschsprung's Disease

*Víctor N. Ortíz, MD, FACS,FAAP, **Oscar Trujillo, MD - FCAP
Mildred Montalvo, MD - FAAPJosé González-Olmo, MD - FAAP
***Carlos Ramos Perea, MD - FAAP

Summary: The diagnosis of Hirschsprung's Disease is at time difficult, particularly in the young patient. Since 1985, we have used rectal suction biopsy as a screening technique in neonates and infants with failure to pass meconium, or evidence of low intestinal obstruction or enterocolitis. In addition, it has been used to confirm the diagnosis of Hirschsprung's Disease when suspected by barium enema study. This technique has been used in five hundred twenty consecutive patients, 310 of whom were less than one week of age and 400 less than one year. This technique requires no anesthesia and it can be performed as an office procedure.

There have been two cases of hemorrhage, one perforation and no fatalities. No false positive or false negative specimens have been encountered.

Suction rectal biopsy is presently the diagnostic procedure of choice for infants with suspected Hirschsprung's Disease. The simplicity of the procedure and its diagnostic accuracy allow the rapid identification or exclusion of Hirschsprung's Disease without the risks of anesthetics and open surgical biopsy.

Introduction

The use of suction rectal biopsy in the diagnosis of Hirschsprung's Disease has greatly simplified the acquisition of appropriate diagnostic pathologic material. The procedure requires no anesthetic and can be undertaken in the neonatal nursery or the outpatient office with equal ease. Since 1985, we have used rectal suction biopsy as a screening technique in neonatal patients with failure to pass meconium or evidence of obstruction. In addition, it is used to confirm the diagnosis of Hirschsprung's Disease when suspected by barium enema study. This technique has proven simple and effective, even in the smal neonate, and our experience with this technique is presented.

Materials and Methods

During the period from 1985 through 1992, 520 patients underwent rectal suction biopsy to aid in the diagnosis or exclusion of Hirschsprung's Disease. A 4mm multipurpose biopsy tube (Quinton Instruments Seatle, Washington) was used in all patients (Fig. 1). Informed consent was obtained from all patients and no anesthesia was utilized. The patient is placed supine or



Fig. 1. Multipurpose suction pediatric biopsy tube (Quinton Instruments. Seattle, Washington).

in the lateral decubitis position and the legs are elevated in the knee-chest position. The capsule tip is placed approximately 2.5 cm proximal to the anal verge with the blade is opened by pulling gently on the proximal end of the instrument. Twenty centimeters of suction is applied with the Syringe attached to the side of the instrument and suction is held for approximately 20 seconds. The blade is closed and the instrument withdrawn. The end of the capsule tip is removed and the biopsy specimen is carefully removed from the blade with a fine needle. The capsule tip is replaced and the capsule tip repositioned in the rectum at approximately 3.5 cm proximal to the anal verge for a second biopsy. The previously described technique is repeated and a second biosy is obtained. This method produces two round discs of mucosa and submucosa, 3-4 mm in diameter and 1-2 mm in depth.

The mucosa biopsies are placed immediately in ten percent formalin solution and sent to the pathology department for paraffin processing. The paraffin sections are stained with Hematoxylin and Eosin and examined for ganglion cells. Fgure 2 demonstrates a specimen with normally appearing ganglion cells. Absence of the ganglion cells is diagnostic of Hirschsprung's Disease. Large nerves and/or hypertrophied muscularis mucosa are frequently noted in aganglionic bipsies.

*From the Departments of *Surgery, **Pathology and ***Pediatrics, Mayaguez Medical Center, Mayaguez, Puerto Rico.*
Presented at the Eleventh F.L. Rafucci Surgical Research Forum, San Juan, Puerto Rico

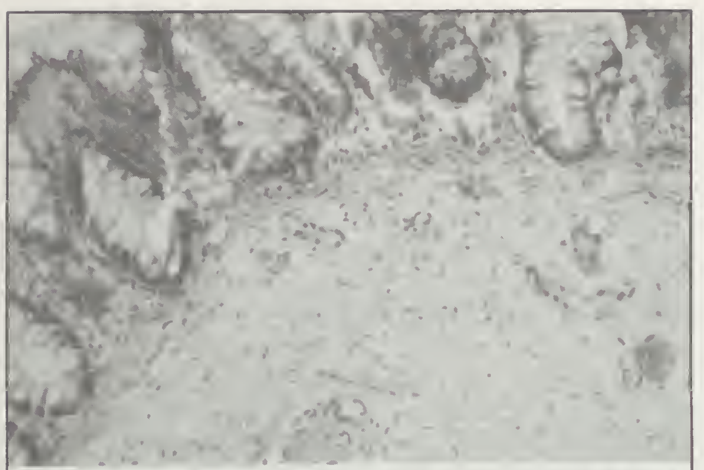


Fig. 2. Rectal mucosal biopsy from normal newborn demonstrating ganglion cells in Meissner's plexus.

Results

Three hundred and ten patients were less than one week of age. The age of the patients at biposy is shown in Table 1. In our series the three most common indications for the performance of rectal suction biopsies were: Failure to pass meconium, Enterocolitis and chronic constipation, as shown in Table 2.

Table 1. Age at time of biopsy

AGE	#PATIENTS
< 1 week	310
1-4 weeks	10
1-12 months	80
> 1 year	120
Total	520

Table 2. Most common indications for rectal suction biopsy

	# OF PATIENTS
1. Failure to pass meconium	320
2. Enterocolitis	25
3. Chronic constipation	150

The age distribution of those patients diagnosed to have Hirschsprung's Disease is shown in Table 3. Our results in regard to morbidity and mortality are shown in Table 4.

Non-diagnostic specimens were the result of too shallow or too caudal biopsies and in few instances the result of swollen rectal mucosa due to too many preoperative enemas. When this problem occurs the biopsies should be repeated. All positive biopsies were double checked by performing full thickness biopsies four centimeters proximal to the anal verge. Pathology results were consistently obtained in approximately forty-eight hours after the suction rectal biopsy.

Table 3. Age distribution of patients with Hirschsprung's Disease

AGE	# OF PATIENTS
< 1 week	30
1-4 weeks	1
1-12 months	6
> 1 year	15
Total	52

Table 4. Morbidity and mortality

Non-Diagnostic	15
False Pos	0
False Neg	0
Severe bleeding	2
Perforation	1
Mortality	0

Minimal bleeding occurs frequently and parents should be informed that a small amount of blood may be passed per rectum or be visible in the next stool. Two patients in our series required admission and cautherization of a bleeding site in the operating room without the need for blood transfusion. They were sent home less than forty-eight hours after admission to the hospital. There was a case of perforation in a premature infant that required proximal decompressive colostomy. Severe bleeding and perforation are associated to excessive suction, specially in the premature patient. There were no deaths associated with the procedure.

Discussion

In 1965, Dobbins and Bill recommended rectal suction biopsy for the exclusion of Hirschsprung's Disease. In 1969, Noblett described a rectal suction biopsy tube developed for taking rectal biopsies and also described the technique. Campbell and Noblett reported their experience with mucosal biopsy for the diagnosis of Hirschsprung's Disease. All the patients were diagnosed correctly using this technique, and there were no complications encountered. It was stated, however, that frozen sections were unsuitable for this technique since the problems of orientation and interpretation of the somewhat distorted tissue produced by frozen sections were too great.

Although this technique is used satisfactorily in older patients to distinguish Hirschsprung's Disease from functional constipation, perhaps the most valuable use of this modality is as a screening procedure in the neonate or young infant who fails to pass meconium or demonstrates signs of distal obstruction. Although barium enema will frequently confirm the diagnosis in older patients, contrast studies are not accurate in the newborn.

In our series as in others, there were no false positive or false negative results as confirmed by full thickness biopsy at the time of colostomy or pull-through procedure. We therefore consider this technique to be effective, safe and simple and presently our diagnostic procedure of choice for infants with suspected Hirschsprung's Disease.

Resumen: **El diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung's es a veces difícil, particularmente en el paciente joven. Desde 1985, hemos estado utilizando la técnica de biopsia rectal por succión como método inicial en infantes con inhabilidad para pasar meconio, o evidencia de obstrucción intestinal baja o enterocolitis. También se ha usado esta modalidad diagnóstica para confirmar el diagnóstico de Hirschsprung's, cuando está sospechado por enema de bario. Esta técnica ha sido usada en 520 pacientes consecutivos, de los cuales 310 tenían menos de una semana de edad y 400 menos de un año de edad. Esta técnica no requiere anestesia y puede llevarse a cabo en la oficina.**

Se presentaron dos casos de hemorragia, uno con perforación y ninguna muerte. No hubo falsos positivos o negativos.

La técnica de biopsia rectal por succión es al presente la modalidad diagnóstica de elección para infantes en que se sospecha la enfermedad de Hirschsprung. Al ser un método simple y a la vez exacto proporciona la rápida identificación o exclusión de la enfermedad de Hirschsprung sin los riesgos de anestesia o del procedimiento de biopsia abierta.

References

1. **Dobbins WO, Bill AH.** Diagnosis of Hirschsprung's Disease excluded by rectal suction biopsy. N. Eng. J. Med 1965; 272:990-993
2. **Noblett HR.** A rectal suction biopsy tube for use in the diagnosis of Hirschsprung's Disease. J. Pediatric Surg. 1969; 4:406-409
3. **Campbell PE, Noblett HR.** Experience with rectal suction biopsy in the diagnosis of Hirschsprung's Disease. J. Pediatr. Surg 1969; 4:410-415
4. **Weintraub WH, Heidelberger KP, Coran AG.** A simplified approach to diagnostic rectal biopsy in infants and children. Am. J. Surg. 1977; 134:307-310
5. **Andrassy RJ, Hart I, Weitzman JJ.** Rectal Suction Biopsy for the diagnosis of hirschsprng's Disease. Ann Surg. 1981; 193: 419-424

Las grandes renovaciones nunca vienen de arriba, sino siempre de abajo, al igual que los árboles nunca crecen desde el cielo hacia abajo, sino desde la tierra, a pesar de que su semilla cayó un día de arriba.

Karl G. Jung

Gallbladder Cancer. A retrospective review

Fernando M. Calero, MD   Víctor N. Ortiz, MD, FACS, FAAP   María C. Quintana

Summary: **In this study we reviewed the experience of The Mayaguez medical Center, Department of Surgery with Gallbladder Cancer in terms of age, sex, clinical presentation, resectability, histological type of tumor, preoperative ultrasound findings, presence of metastasis, and stage of the disease at the time of the surgery. Also recent surgical literature was reviewed and compared with our results. We conclude that cholelithiasis was closely associated with gallbladder cancer for which reason we advocate early cholecystectomy as the only preventive measure to avoid Gallbladder Cancer at present.**

Gallbladder cancer is the fith most common neoplasm of the digestive tract.(1) It is the most common cancer of the biliary tract, and occurs in one percent of all patients undergoing biliary tract surgery. Diagnosis is often made very late, making prognosis really poor. The management of the gallbladder cancer is surgical, although fewer than 10 percent are resectable at the time of the diagnosis. Our purpose is to review the experience of the Surgery Department of the mayaguez Medical Center with this disease entity.

Material and Methods

In this study we retrospectively reviewed all patients with histologically diagnosed gallbladder cancer during six years (1985-90) at the mayaguez Medical Center.We studied thirty-four patients who underwent exploratory celiotomies as part of their diagnostic work up and in whom the final diagnosis was that of gallbladder cancer. The patients were grouped in terms of age, sex, clinical presentation, resectability, histological type of tumor, preoperative ultrasound finfings, presence of metastasis and stage of the disease at the time of surgery. Our survival rates were compared with the most recent data in the surgical literature.

Results

Medical records were available for all thirty-four patients with histologicall diagnosed gallbladder cancer from July 1st, 1985 through January 31st, 1990. The mean age of our patient was of 68.3 years old. Twenty-seven patients were female, thus giving female: male ratio of 3.2: 1. The most common clinical manifestations were: jaundice (53%); right upper quadrant abdominal pain (29%); fatty food intolerance (23%); weight lost (23%); and a palpable abdominal mass (6%). Two patients presented with acute surgical abdomens, one was found to have a perforated gallbladder with resulting peritonitis and the other with high intestinal obstruction due to metastasis to the duodenum. Table 1.

Table 1.
Clinical manifestations of gallbladder cancer

Signs/Symptoms	Patients (Percent)
Jaundice	18(53%)
Right Upper Quadrant Pain	10(29%)
Fatty Food Intolerance	8(23%)
Weight Loss	8(23%)
Abdominal Mass	2(6%)
Acute Abdomen	2(6%)

On exploration the majority of the cases were found to be unresectable(85%). Early gallbladder carcinoma was diagnosed in three cases who had undergone cholecystectomy for chronic cholecysstitis and cholelithiasis and the pathologist reported carcinoma in situ as a concomitant finding. Cholelithiasis was the most prevalent ultrasound finding reported in twenty patients (58%). Other sonographic findings included: a gallbladder mass in nine (26%), common bile duct dilation in seven (20%), choledocolithiasis in three (8%) and a negative report in one patient. The liver was the organ most commonly involved, there were sisteen (47%) patients with liver metastasis on exploration. Other sites of metastasis were: the common bile duct in eleven (32%), porta hepatis in eleven (32%), regional lymph nodes in eight (22%), carcinomatosis in six (17%), pancreas in two (5.8%) and duodenum in one (2.9%). Adenocarcinoma of various differentiations was reported in all.

Of the thirty four patients two were found to be in stage I, one in stage II, thirteen in stage III and eighteen in stage IV.

Three patients died in the inmediate postoperative period. All patients in stage III and IV died anywhere from 3 to 18 months from the time of surgery. All patients in stage I and II are currently alive.

Conclusion

In conclusion we have reported the experience of gallbladder cancer at the Mayaguez Medical Center for a 6 year period (1985-1990). Our results coincides with that of the recent surgical literature, although other studies have shown that among Hispanic women the incidence of gallbladder cancer has increased(2).

We can conclude that there is a close association between gallbladder carcinoma and cholelithiasis since it was the most prevalent untrasound finding among the

Mayaguez Medical Center, Department of Surgery, Mayaguez, Puerto Rico

patients studied. Gallstones, secondary bile acids and congenital malunion betwen the bile duct and the pancreatic duct has been considered as causes of intestinal metaplasia of the mucosa of the biliary tract(3).

Late diagnosis is probably due to unspecificity of clinical manifestations, and low diagnostic effectivity of radialogic methods when the disease is in the early stage, although recent advances in hepatobiliary imaging techniques, specially ultrasonography and computed tomography contributed greatly to the detection and evaluation of gallbladder carcinoma at an early and resectable stage(4).

Early gallbladder carcinoma was only casually diagnosed in cholecystectomy and only the early stage (I or II) is curable by surgical excision.

The incidence at The Mayaguez Medical Center coincides well with that from other studies. A report from The American Cancer Society projects a decline to 0.65% in the incidence of this almost incrable disease within the next years. The decrease in the incidence of cancer of the gallbladder is attributed to the great increase in the performance of elective cholecystectomy for chronic cholecystitis among people fifty years of age or younger, before the have eached the age when carcinoma of the gallbladder is most prevalent(5).

We even advocate early surgery including patients with asymptomatic gallstones as the only safe and effective preventive measure for gallbladder cancer at present.(6)

Resumen: **En este estudio repasamos la experiencia en el Deparamento de Cirugía de el Centro Médico de Mayaguez con el Cáncer de Vesícula Biliar en términos de edad, sexo, presentación clínica, resectabilidad, tipo histológico de tumor, hallazgos de estudios sonográficos preoperatorios, presencia de metástasis y estadío de la enfermedad al momento de la cirugía. Además repasamos la literatura quirúrgica reciente y la comparamos con nuestros resultados.**

Concluímos, que el Cáncer de la Vesícula Biliar está asociado a Colelitiasis por lo que favorecemos la colecistectomía temprana como la única medida preventiva para evitar el cáncer de vesícula al presente.

References

1. **Schwartz, Seymore I.** Principles of Surgery IV Edition. New York. McGraw-Hill 1989: 1402 - 04
2. **Ballesta-Vicente G, et al.** Sixteen Year experience with gallbladder. Review of twenty cases. Rev-Esp-Enferm-Dig. 1991 May: 79(5); 324- 30
3. **Nakazawa S;** Iwi K development in clinical pathology of carcinoma of gallbladder and extra hepatic bile duct. Gan-To-Kagaku-Ryoho. 1991 Jul; 1248- 51
4. **Chijuwa-K, et al.** Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on the preoperative diagnosis of carcinoma of the gallbladder. World-J-Surg. 1991 May-June; 15930: 322-7
5. **Johns -RS, MD, et al.** Palliative operative procedures for carcinoma of the gallbladder. World-J-Surg. 1991 May-June: 15(3): 348-51
6. **Ned-Tijdschr-Geeneeskd.** Survival chances of patients diagnosed with cancer in 1975-1985 in southeast Noord-Brabant and North Limburg. 1991 May 25; 135(21): 938- 43

EL CAMINO REAL
(Appia)

Esta vía Appia para los egresados del extranjero, una experiencia teórico-práctica protegida y supervisada, que sirviera de puente entre el aula y la realidad del paciente, fue abierta en nuestro Centro Médico por el Profesor Dr. José Ramírez Rivera, primer Director del Departamento de Medicina y le colocó a la entrada las bellas palabras de William Osler:

"Ver un paciente sin un libro es como ir a navegar sin brújula - Leer un libro sin ver un paciente es como nunca ir al mar"

Acute Acalculous Cholecystitis due to toxocariasis: A case report

*Juan C. Martínez, M.D.**
*Luis O. Ramírez-Ferrer, M.D., FACS**
*Irma Rivera Diez, M.D.***

Summary: **In this article we report a case of a young woman with acute acalculous cholecystitis due to toxocariasis and attempt to explain the pathophysiology of this very rare entity based on histopathologic changes.**

Further studies will be needed to corroborate these findings.

Acute acalculous cholecystitis, an inflamatory disease of the gallbladder, is more frequently associated with critical conditions such as trauma, major surgery (orthopedic and heart), sepsis, diabetes mellitus, collagen disease, burns, multiple blood transfusions and total parenteral nutrition; and in rare occassions to gallbladder parasites.[1,2,3,4,5] The incidence of this disease entity ranges between five to fifteen percent[5,6], and it has a male to female ratioof 1.5 to 1[4]. It´s etiology unknown but several conditions have been implicated, such as sepsis, ischemia, stasis and anatomical malformations of the biliary tract[1,2,3,4,5].

We report a case of a young woman with acute acalculous cholecystitis due to toxocariasis and review the english literature with special attention to clinical and histopathological features.

Case Report

This is a 21 years old female admitted to the Department of Surgery of the Mayaguez Medical Center with four days history of recurrent periumbilical coliky abdominal pain, associated with fatty food intolerance, nausea, vomiting, diarrhea, numbness of the lower extremities and febrile episodes. Her past history was essentially negative. On physical examination she appeared acutely ill with temperature up to 39°C and a positive Murphy's sign. There was also bilateral weakness on dorsoflexion of the toe and bilateral foot drop with decreased vibration and pricking sensation of both lower extremities.

In spite of the aberrant and atypical previous clinical presentation a presumptive diagnosis of acute cholecystitis was done. She had a normal chest roentgenogram and a non-specific gas pattern in the abdominal roentgenogram. Laboratory findings included: CBC, WBC: 41,800; Seg.: 39; EOS: 53; Hb.: 11.6 gm/fl.; Hct.: 38%; Urinalysis showed Sg: 1.025; Ph: 5.5; Leuk: trace; Prot: trace; Ketones: 80 mg/dl.; Amylase: 15; ALP: 125U/L; AST: 441 U/L; Alk. Phosphate: not available; Cl: 98 meq/lt.; CO: 24 meq/lt.; Na: 141 meq/lt.; K; 44.7 meq/lt.; Ca: 8.3 mg/dl; Creatinine: 1.1 mg/dl.; Glucose: 113 mg/dl; BUN: 7 mg/dl; Abdominal sonogram showed thickening of the gallbladder wall with no evidence of stones or pericholecystic fluid collections. No intra or extra hepatic duct dilatation was demonstrated. A HIDA test showed nonvisualization of the gallbladder after four hours, interpreted as compatible with acute cholecystitis. Stool for ova and parasites were negative several times and esophago-gastroduodenoscopy with biopsy and aspiration were also negative. Because the continued to deteriorate, in spite of antibiotic treatment, she was taken to the operating room and an exploratory celiotomy was performed. A cholecystectomy with concomitant liver biopsy was performed due to acute inflamation of the gallbladder and liver fatty changes. The rest of the celiotomy was unremarkable.

Pathology report showed the gallbladder wall to be involved by a necrotizing granulamatous process, associated with diffuse infiltration by eosinophills, plasma cells and lymphocytes: (Fig. 1,2) liver biopsy had extensive and diffuse infiltration of the portal trial by abundant eosinophills, plasma cells and lymphocytes (Fig. 3). Embedded within this inflamation there were foci of necrosis surrounded by multiple giant cells (Fig. 4). No ova or parasites were identified. The remaining parenchima showed sinusoidal dilatation and hydropic changes of the hepatocytes. These histological findings were considered highly suspicious



Fig. 1. Gallbladder wall showing diffuse transmural involvement by a necrotizing granulomatous process, associated to a diffuse infiltration of eosinophils, plasma cells and lymphocytes.

**From the Departments of *Surgery and **Pathology, Mayaguez Medical Center, Mayaguez, Puerto Rico.*

of involvement by visceral larva migans. An ABS, EIA toxocara panel was performed and the results confirmed the diagnosis of toxocara infection. Results of serological test showed IGg: 6.4 s.n. (less than 2,050 S.N.) IGm: Less than 2,050 s.n. (N= less than 2,050), IGa: less than 2.050 s.n. (N= less than 2.050 s.n.)

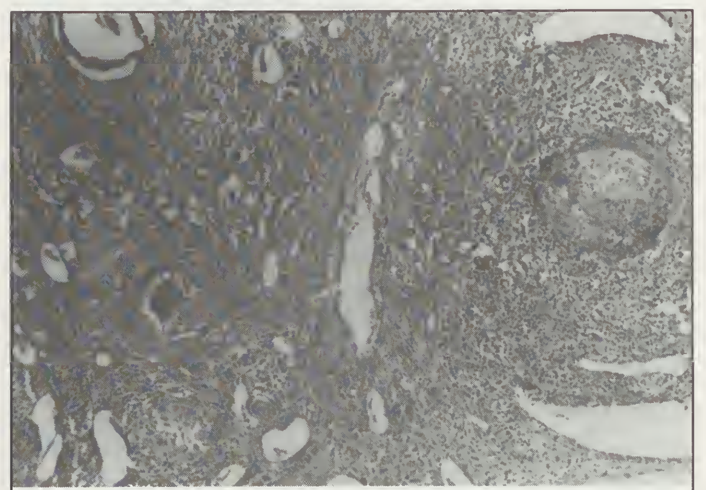


Fig. 2. Another view of the gallbladder showing granuloma associated vasculitis.

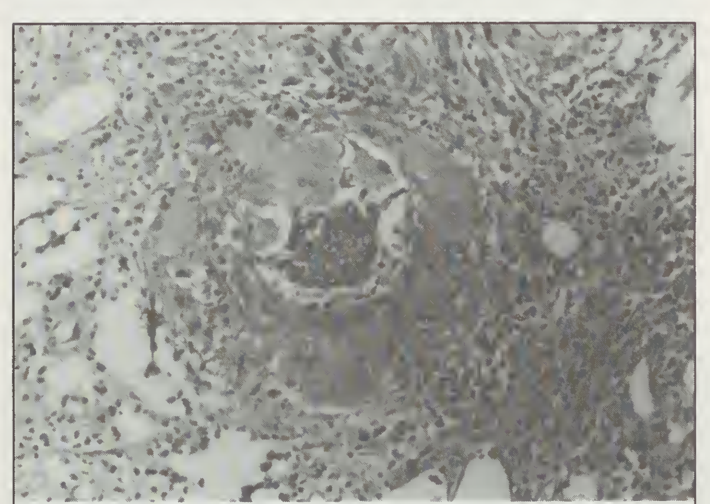


Fig. 3. High power view of a granuloma showing a necrotic center surrounded by multiple foreign body giant cells.

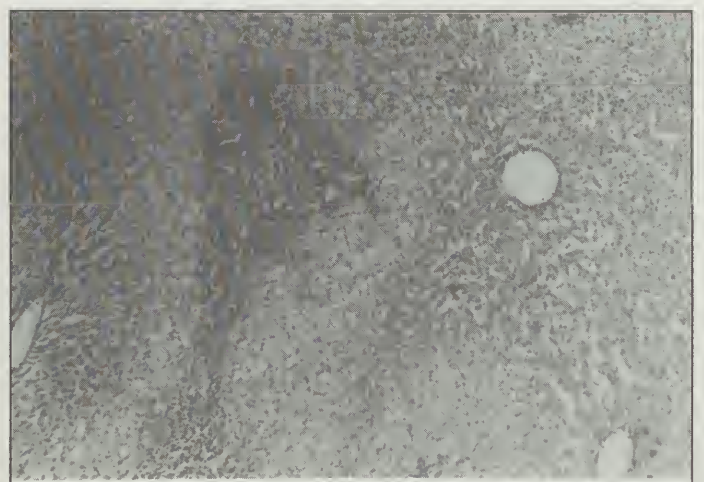


Fig. 4. Wedge liver biopsy showing dense portal tract infiltration by chronic inflammatory cells with abundant eosinophils. Multiple foreign body granulomas were also noted (Not shown).

Discussion

Toxocariasis is the human infection caused by toxocara canis or catis, a parasite that usually lives in the dog intestines but affects humans after ingestion of contaminated material with stools or soil that contain the parasite eggs (ovas). The usual cycle of the parasite in the human involves the ingestion of parasite ovas that after reaching the intestines break and liberate the larvaes which penetrate the intestinal wall and are carried by the portal circulation into the liver, where the most remain, and the remaining opnes finally pass into the lungs.[7,8,10,11] When the parasites reach the lungs they ascend through the respiratory tract and can be swalled to reach the intestines, where they mature to adult worms or penetrate the systemic circulation and affect other organs like heart, brain, eyes or skeletal mucles. The larvas migrate through the tissue causing hemorragic necrosis and eosinophillic reaction with inflamation and granuloma formation[7,8]. It is by these mechanisms that presumably the gallbladder was affected in the case reported, creating a localized ischemia due to blood vessel thrombosis secondary to the inflamatory reaction and parasite migration. A definite diagnosis depends on the identification of the larvas in the sputum or tissue granulomas. Liver biopsy may reveal esosinophillic granulomas or toxocara larvae. Serologic tests are of great help when the diagnosis is suspected they have a sensitivity and specificity of 78% and 92% respectively[8].

Acute acalculous cholecystitis is generally found in severely and acutely ill patients. Parasite infections as the cause of acalculous cholecystitis is rarely found. This association is not only described with toxocariaris, but also with other parasites; like fasciola species[12] ascaris lumbricoides and schistosoma mansoni[13]. In some of them (schistosomiasis) concomitant cholelithiasis[14] has also been found.

A diagnostic hint that could lead to the suspicion of this diagnostic entity is the finding of strong leukocytosis with marked eosinophillia[9,10]. In some cases leukemoid reaction with WBC counts of 60,000 to 100,000 have been observed[9]. This finding is not exclusive of toxocariasis infection but is characteristic of all parasites that have a component of tissue migration in their cycles[9]. Involvement of the gallbladder should be suspected by a good history and physical examination and may be aided by the complementary use of upper abdominal sonography and HIDA scanning[5,6]. Chemestry profiles are less specific. Surgical intervention should not be delayed due to the high possibility of gallbladder complications[1,5,6].

The pathophysiology of these cases has not been clearly elucidated, but in our own case presentation it may be related to parasite migration and the inflamatory response associated with it. Further studies are therefore necessary to explore this possibility.

Conclusion

The actual incidence of acute acalculous cholecystitis due to parasite infection is unknown. In this article, we reported a case of a young woman with acute acalculous cholecystitis due to toxocariasis. We attempted to elucidate the pathophysiologic mechanism; that might explain this uncommon disease entity.

Resumen: **En este artículo nosotros reportamos un caso de una joven mujer con colecistitis aguda acalculosa, debido a toxocariasis e intentamos explicar la patofisiología de esta rara entidad basada en los cambios histopatológicos.**

Nuevos estudios van a ser necesarios para corroborar nuestros hallazgos.

References

1. **Ziv-U; Feigerberg- z.; Zet-M; Dintsmum-M,:** "Acute Cholecystitis Complicating Unrelated Disease Etiological Considerations" AM-J - "Gastroenteroly": 1987 Nov. 82 (11): 1165-8
2. **Hermann R.E., Vogt O.P.;** "Biliary System"; **David J.H. et al,** "Clinical Surgery", St. Louis Missoury, Mosby, 1987, 1652.
3. **Schwartz, S.I.,** "Principles of Surgery, 5th edition, USA, McGraw hill, Inc. 1989, 1399
4. **Nahrwold D.L.,** "Acute Cholecystitis", Sabiston, D.C. Jr. Textbook of Surgery, 14th edition. Phyladelphia, Saunders Company, 1991, 1054-55.
5. **Frazee R.C., Nagorney D.M.; Mucha, P. Jr.,** "Acute Acalculous Cholecystitis", Mayo Clinic Proc.; 1989, 64:163-167.
6. **Swayrt L.C.,** "Acute Acalculous Cholecystitis: Sensitivity in Detection using technetium" - 99m Iminodiacetic Acid Cholecystography Radiology", 1986; 160-33-38.
7. "Viceral larva migrams again" British Medical Journal - Jan to March 1979; 1: 435-436.
8. **Schutz, P.M., Glickman l.T.,** "Toxocaral Viceral Larva Migrans" New England Journal of Medicine, 1978; 298: 436-439.
9. **Mandell, Douglas, Benett,** "Principle and Practice of Infectious Disease", 1979, 35-39 and 76-77.
10. **Prorde, J.J.,** "Toxocariasis (Viceral Larva Migrans): **Peterdorf, R.G., Adams R.D., Brownwald, E.,** Harrison Principle of Internal Medicine, 10th edition, USA, McGraw Hill, Inc.
11. **Huntly, C.C.** "Viceral Larva Migrans" **Hoeprich, P.D.,** "Infections Disease", 2nd edition, Hagerstown, Harper and Row Publishers, inc. 1977, 641-644.
12. **Tesana- S, Pamarapa- A., Sio- Ot,** "Acute Cholecystitis and Fasciola SP.": Infection in Thailand, report of two cases. Sutheast Asian J-Trop Med Public Health; Sept. 1989; 20(3): 447-52.
13. **García Palmieri, M.D., Marcial Rojas, R.A.,** "Cholecystitis due to Schistosoma Mansoni, Fact or Fancy", Bol.Asociación Médica de Puerto Rico, May 1989, 81(5): 178-9.
14. **Rappaport I, Alburkerk J., Schneider I.J.,** Schistosomal Cholecystitis, Arch Pathology, 1975, 99: 227-228.

"Senectus Ipsa Est Morbus"

(La senectud, por sí misma, es enfermedad)

Aprendamos a ser tolerantes y bondadosos con la EDAD DE ORO, la que todos aspiramos a disfrutar.

The use of carotid duplex scanning in the evaluation of patients for carotid endarterectomy

Juan Díaz Troche, M.D., FACS
Carlos Márquez, M.D.
Guillermo Bolaños Avila, M.D.

Summary: **The records of 14 patients undergoing carotid endarterectomy were retrospectively studied to assess the efficacy of duplex scaning in determining the degree of carotid stenosis and presence of ulcerated plaques. All patients underwent an evaluation of the carotid arterial system by DSA (Digital Substraction Angiography). The correlation obtained between DSA and duplex scan was 86.6% for degree of carotid stenosis and 71% for ulcerated plaques.**

Smoking, high blood pressure and diabetes were risk factors more closely associated with severe carotid disease.

In two patients duplex scan failed to correlate the degree of carotid stenosis with the results of DSA. This most often depends from the distance of the stenotic plaque in which the flow is measured.

We conclude that duplex scan is a reliable diagnostic method in assessing percentage of carotid luminal narrowing and patients with symptomatic severe disease can go for a safe carotid endarterectomy without the need of angiography.

Introduction

Traditionally, the "gold standard" method of preoperative evaluation of carotid artery disease has been arterial contrast angiography. This method gives excellent view of all the carotid tree and can determine with a high degree of accuracy the presence of ulcerated plaques. Its main limitation is the associated morbidity and mortality due to the invasive character of the procedure.

The introduction of the duplex ultrasonography gave a new perspective in the assesment of carotid artery disease. This method proved to be highly sensitive in determining significant grades of carotid stenosis. Its non-invasive character has overcome the limitations associated to angiography. This study evaluates the role of duplex scanning in the preoperative assesment of carotid disease and selects a sub-group of patients that can safely undergo carotid endarterectomy without the need of angiography.

Materials and Methods

The records of 14 patients undergoing carotid endarterectomy between 1987 and 1991 (one of them underwent bilateral carotid endarterectomy) were collected and studied retrospectively. The patients were classified in four different categories according to the degree of stenosis and velocity spectral analysis (Table 1). In addition, the Duplex Scan plaque appearance was divided in homogeneous, if they had a uniform appearance of high or medium level echoes suggestive of sclerotic plaques; (Fig. 1) and in heterogeneous, if they had a mixture of high, medium and low level echoes. (Fig. 2)

Table 1.
Stenosis classification using doppler spectrum analysis

Severity	% Diameter Stenosis	Spectral Broadening	P.S.V. (ms/sec.)	E.D.V. (ms/sec.)
I Normal	0 - 15%	Late in Systole & Diastole	110	
Minimal		Late in Systole & Diastole	110	
II Mild	16 - 49%	Complete Cycle	125	
III Moderate	50 - 79%	Complete Cycle	125	
IV Severe	80 - 99%	Complete Cycle	140	<100

P.S.V. = Peak Systolic Velocity
E.D.V. = End Diatolic Velocity

The risk factors associated with the development of carotid artery disease were studied in order to evaluate their relation with the degree of carotid stenosis. The history of hemispheric symptoms that warranted duplex scanning was reviewed and the patients classified according to them.

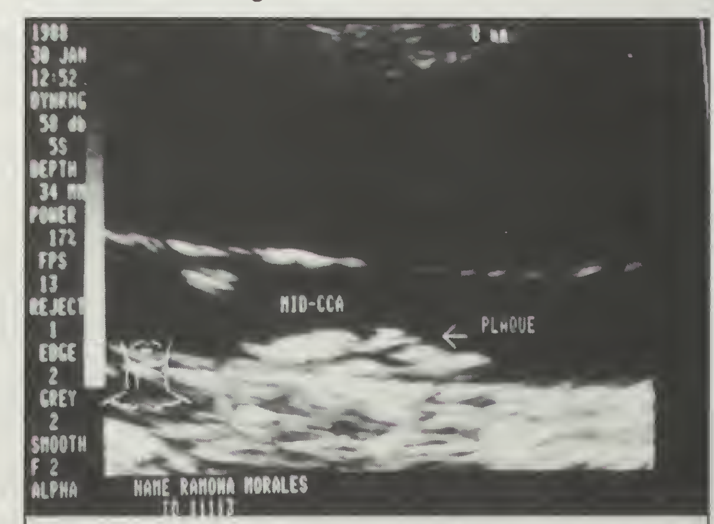


Fig. 1 - Homegeneous plaque showing high and medium level echoes suggestive of sclerotic plaques.

Department of Surgery, Mayaguez Medical Center, Mayaguez, Puerto Rico

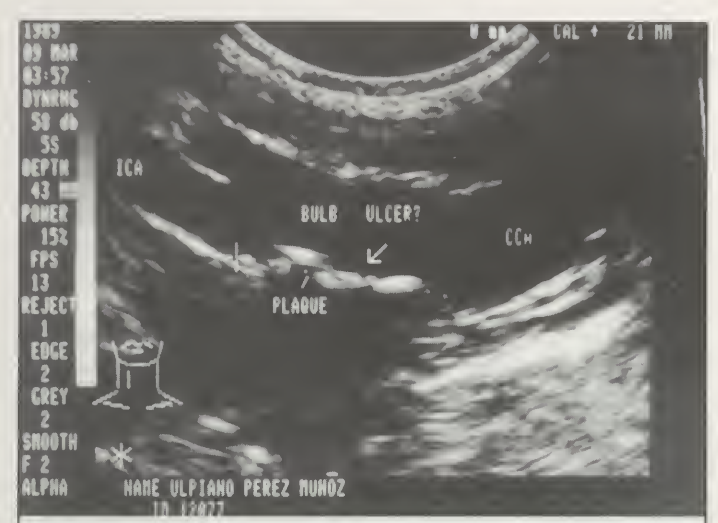


Fig. 2 - Heterogeneous plaque showing a mixture of high, medium and low level echoes suggestive of soft plaques.

All the patients studied underwent and intra-arterial digital substraction angiography, (DSA). The detected degrees of carotid stenosis were categorized in mild, moderate and severe, and then compared with the duplex ultrasonographic findings. The correlation between DSA and duplex findings was established to assess the efficacy of the duplex in predicting the presence of ulcerated plaques.

Finally, the results of the duplex studies were compared with the operative findings in order to select a group of patients that could undergo surgery without the need of angiography.

Results

A total of 15 carotid endarterectomies were performed in 14 patients. Ten of the patients were males and five females. The patient-age distribution is illustrated in Table 2 and it shows that the prevalent age was between 61-70 years old. The most frequent indication to perform a Duplex ultrasonography was the development of a Transient Ischemic Cerebral attack (TIA). In all patients, the affected hemisphere correlated well with the involved side as demonstrated by the suplex scan (Table 3). There were two asymptomatic patients, both of them with a grade IV (80-99%) carotid stenosis. They underwent carotid endarterectomy in view of the high incidence of strokes reported in asymptomatic patients with carotid stenosis greater than 75%[1].

Table 2
AGE Distribution

Age (Yrs.)	Patient (Sex)	
	M	F
51-60	1	2
61-70	5	2
71-80	4	1
Total	10	5

Table 3
Frequency of symptoms in the population studied

Symptoms	No.	%
TIA	9	60.0
VB	5	33.3
AF	3	20.0
ST	1	6.7

TIA: Transient Ischemic Attack; VB: Vertebrobasilar; AF: Amaurosis Fugax; ST: Stroke

Smoking, high blood pressure and diabetes were the risk factors most commonly found to be associated with surgically correctable lesions. In our small series eight of the 14 patients had more than one risk factor, seven of these patients had a grade IV carotid stenosis and the other had a grade III carotid stenosis with an ulcerated plaque (Table 4).

Table 4.
Frequency of risk factors in the population studied

Risk factor	Pts.	%
High blood pressure	8	53.3
Smoking	7	46.7
Diabetes	5	33.3
Hypercholesterolemia	1	6.7
Obesity	1	6.7

The degree of carotid narrowing reported by duplex scanning and DSA correlated well in 86.6% of the cases, (13 of 15). There were two cases in which the duplex scan failed to demonstrate the exact degree of carotid stenosis. One of them was overestimated in more than 30% of stenosis and the other it was understimated by 20% the actual degree of stenosis.

Table 5 and 6 shows the distribution of patients by age and risk factors, according to the degree of carotid stenosis.

Table 5
Degree of Stenosis (Duplex)

Age Group	I	II	III	IV
< to 60 yrs.	0	0	0	1
61 - 67 yrs.	0	1	1	5
67 - 76 yrs.	0	2	3	2

Table 6
Degree of Stenosis (Duplex)

Risk Factor	I	II	III	IV
Smoking	-	1	3	5
High blood Pressure	-	-	2	6
Diabetes Mellitus	-	-	1	4
Hypercholes-terolemia	-		-	1
Obesity	-	1	-	-

The duplex scanning was able to identify five of the seven ulcerated plaques. Thus, we had a positive degree of correlation of 71% between duplex and DSA.

Discussion

The accurate diagnosis of carotid arterial occlusive disease has in the past required invasive examination, primarily arteriography. By 1985 Duplex Scanning emerged as the main direct test for diseases of the carotid bifurcation and has replaced most of the indirect tests, providing a reliable method for the non-invasive assesment of the carotid circulation(1).

In our study Duplex Scanning approaches the accuracy of angiography. This is consistent with the results of other authors(2,3). In only two patients, the duplex scan failed to correlated with the results of DSA. In one, a patient with history of amaurosis fugax and syncope, the duplex scan was reported as having a 60% to 80% degree of stenosis with heterogeneous plaque appearance. The DSA instead showed a severe degree of stenosis (80-90%) with ulceration. The decision to operate this particular patient would not have changed of this disagreement, since the patient was symptomatic. The other patient was a 64 years old male with history of recurrent episodes of TIA. The duplex scan was reported as having a severe degree of stenosis and heterogeneous plaque appearance of the right ICA. However, the DSA demonstrated atheromatous ulceration and stenosis of only 60%.

The variability in measurement of specific parameters for carotid duplex examination is within clinically acceptable levels(4). This is mainly due to variation in the velocity of flow at the pre and post stenotic levels and depends from the distance of the stenotic plaque in which the flow is measured.

In summary,duplex scanning is a reliable diagnostic tool and allows for accurate evaluation of the percentage of luminal narrowing. In selected patients, those with symptomatic severe disease, it provides enough information for a safe carotid endarterectomy without the need for angiography. In this group of patients it is cost effective and allows promt evaluation at any time. In our series, angiography did not alter the management of any of the cases reported.

Resumen: **Los expedientes de 14 pacientes operados de endarterectomía carotídea fueron retrospectivamente estudiados para evaluar la eficacia del Duplex Scan en determinar el grado de estenosis carotídea y la presencia de placas ulceradas.**

El sistema carotídeo de todos los pacientes fueron evaluados con angiografía digital (DSA). La correlación entre angiografía digital y Duplex Scan fue 86.6% para estenosis carotídea y 71% para placas ulceradas.

Fumar, hipertensión arterial y diabetes fueron los factores de riesgo más íntimamente asociados a enfermedad carotídea severa.

En dos de los pacientes, el Duplex Scan no correlacionó con el grado de estenosis obtenido por la angiografía digital. Esto depende de la distancia de la estenosis en que el flujo es medido.

Nosotros concluímos que Duplex Scan es un método diagnóstico seguro para evaluar el porcentaje de estenosis carotídea y que todos los pacientes con enfermedad severa-sintomática pueden ser operados seguramente sin la necesidad de angiografía.

References

1. **Bernstein Eugene:** Recent Advances in Non-invasive diagnostic techniques in Vascular Disease. First edition. California. Mosby Co., 1990: 49-143.
2. **Farmilo, R.W.: Scott D.J.A., Cole S.E.A., Jeans W.D., Horrocks M:** Role of Duplex Scanning in the selection of patients for carotid endarterectomy, Br. J. of Surg. 1990, 77: 388-390.
3. **Leahy A.L., et al.:** Duplex ultrasonography and selection of patients for carotid endarterectomy: Plaque morphology or luminal narrowing. J. Vasc. Surg. 1988; 8: 588-62.
4. **Kohler Ted R., Yves Langlois, et al:** Variability in the measurement on carotid endarterectomy, Br. J. Surg. 1990; 77: 188-189.
5. **Chant A.D.B., Thompson J. F. et al:** Impact of Duplex Scanning on Carotid endarterectomy, Br. J. Surg. 1990; 77: 188-189.
6. **Bandyk D.F et al:** Accuracy of Duplex Scanning in the detection of stenosis after carotid endarterectomy. j. Vasc. Surg. 1988; 8: 696-02.

Leiomyoblastoma of the stomach: A case report

*Héctor L. Quiñones, M.D.
*Juan R. Díaz Troche, MD. - FACS
**Oscar Trujillo, M.D. - FCAP

Summary: **In conclusion, leiomyoblastomas are rare gastric wall tumors which may suggest to be malignant, leading to exceedingly inappropriate surgical management. This is due to the ominous gross and histological appearance of this tumor, which is in contradiction to its long term benign behavior. This is not meant to imply that this tumor does not have malignant potential, rather that prudent evaluation of the leiomyoblastoma's biological behavior over time is required for the responsible follow up and management of these patients.**

Introduction

Leiomyoblastomas are uncommon gastric tumors that rarely arise elsewhere. nonetheless, their recognition is important because, despite their ominous gross and microscopic appearance, many are biologically benign. They are derived from smooth muscle and can achieve a large size. Controversy exists regarding the malignant potential of this tumor.

We would like to report our singular experience with a gastric leiomyoblastoma, and to briefly review the literature.

Case Report

A 62-year-old Puerto Rican male with history of Diabetes Mellitus and high blood pressure was being followed by his gastroenterologist for the preceeding two years due to a presentation of melena an anemia. An endoscopic examination at that time had revealed a benign appearing ulcer on the anterior gastric wall. He remained completely asymptomatic until two months prior to hospitalization, when he began to present with acute epigastric pain nausea, projectile vomiting and dizziness. A new endoscopic examination revealed the persistence of the ulcer. A biopsy was performed, and was reported as a lymphoma versus a poorly differentiated carcinoma.

Upon admission the patient's physical findings demonstrated an alert male in no distress and without pain. His abdomen was soft and depressible, completely non-tender. no visceromegaly or mass effect were noted. In addition, the patient presented with congenital absence of the thumbs with bilateral "trigger" index fingers. The patient's hemoglobin was reported as 11.1 g/dl. with a MCV of 63.0 fl (n.v. 80-94). MCH of 20.1 pg (n.v. 27-31) His electrocardiogram and chest roentgenography were both normal. An Upper Gastrointestinal Series was performed and no evidence of gastric ulceration or mass effect was seen.

Due to the suspicion of malignancy, the patient was taken to the operating theather without further studies and with a preoperative diagnosis of "Gastric Wall Tumor". Intraoperative findings were of a 3 to 4 centimeters long mass, protruding from the anterior wall of the stomach. The distal portion of this finger-like projection was dark, suggestive of hemorrhagic changes. No gross evidence of involvement of the pancreas, liver, spleen or omentum was seen. In view of the previous operative findings, a subtotal gastrectomy with a Billroth II gastrojejunostomy was performed. The patient had a completely benign post operative period and was discharged home on his 5th post operative day. He continues to be followed periodically by the gastroenterology service and is now on his 11th post operative asymptomatic month.

The pathology report revealed an ulcerating tumor which involved the anterior wall near the greater curvature and measured 4 x 2.5 centimeters. The tumor tissue was tannish-yellow, glistening and elastic. Sectioning of the lesion showed that it extended through the gastric wall for a distance of 4 centimeters creating a nodule in the serosa with small hemorrhagic cavities at this point. No other lesions were identified.

The final pathological diagnosis for this specimen was of Gastric Leiomyoblastoma of the anterior gastric wall, ulcerated, with surrounding chronic gastritis with focal gland cell atyphia.

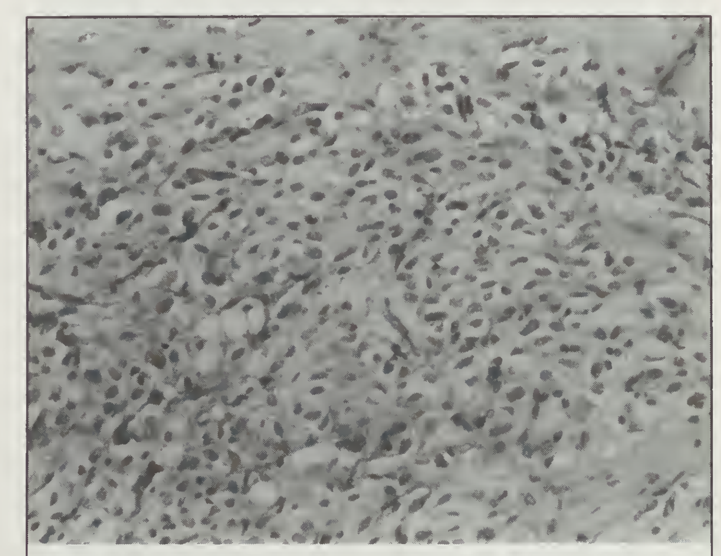


Fig. 1. Photomicrograph, demonstrating Histologic appearance of tumor.

*From the Departments of *Surgery and **Pathology, Mayaguez Medical Center, Mayaguez, Puerto Rico*

Discussion

As has been previously stated, the leimyoblastoma is a generally benign neoplasm derived from smooth muscle which makes it of mesodermal origin. This tumor is also known as a myoid tumor, epitheloid leiomyoma, bizarre leiomyoma or simply bizarre smooth muscle tumor. Approximately 80 percent of these tumors occur in the stomach, and 75 percent are predominantly antral. (1-2) In its early stages the tumor is usually found within the gastric wall, from where it can in later stages protrude into the gastric lumen and/or grow outwards into the peritoneal cavity. (3) The intragastric portion may ulcerate, emulating a benign gastric ulcer, as was the case of our patient, and it may also present with calcification, necrosis, cavitation or hemorrhage.

In one-third of all cases of leiomyoblastomas, the patient has no symptomatic evidence to suggest its presence. The principal manifestations are epigastric pain, nausea, vomiting, weight loss, upper gastrointestinal bleeding, palpable abdominal mass and early satiety.(3) Symptoms are generally proportional to tumor size.

The most important diagnostic studies include an upper gastrointestinal roentgenographic series, fiberoptic gastroscopy, computerized tomography and, less frequently, laparoscopy or laparotomy.

Although the biological behavior of the gastric leiomyoblastoma is considered to be benign, metastasis have been reported in approximately 12 percent of patients, with the liver being the most frequent site. Most patients with metastatic leiomyoblastoma have a relatively short survival; however, follow-up of as long as 8 or more years have been documented.There is also one case in the literature which describes a 36 yars survival in a patient following the diagnosis of liver metastasis.(4)

The fact that these tumors are also unencapsuled has lead to confusion on whether malignancy exists or not. This is because the tumor cells of the margin tend to intermingle with the surrounding normal gastric wall cells. This histologic appearance of the leiomyoblastoma under the light microscope may be varied yet it is characteristic and diagnostic of this tumor. A predominant feature is the presence of large rounded, polygonal cells with well defined boundries and with an abundant clear or acidophillic cytoplasm without any traces of smooth muscle fibers. No glycogens, lipids or mucoid substances are demonstrable. The nuclei can be central or excentric and at times the cells have signet-cell appearance.(4)

Both Martin and Stout have indicated that two or more mitosis per high power fields (HPF) are predictors of metastasis.(5,6) However, other authors report that 5-10 or more mitosis per HPF are required for a suggestion of malignancy, while Smithwick et al described one case of a patient with up to 41 mitosis per HPF without evidence of metastasis. (7) Clearly, the number of mitosis per HPF and the microscopic invasion of normal gastric wall tissues are not totally reliable indicators for defining a leiomyoblastoma as malignant. Only the presence of metastasis or grossly obvious invasion of surrounding tissues are suggestive of malignancy. Since, as mentioned previously, metastasis may not be apparent for several years following the diagnosis of the leiomyoblastoma, every smooth muscle tumor must be suspected of malignancy until time and evaluation dictates benign behavior. This may entail at least ten years of close follow up after the diagnosis.

The currently favored treatment for a gastric leiomyoblastoma differs among different authors. Some have recommended simple "enucleation" of the tumor while others suggest that partial or total gastrectomy is the solution. The former treatment is now known to be associated to a more frequent rate of local recurrence, considering that no real capsule is present and that the tumor cells intermingle freely with the surrounding tissues.

A partial or total gastrectomy is probably more indicated in those cases where malignant disease is highly suspected, when extensive involvement of the stomach is seen, when the pylorus is markedly effected, or for resection in the case of recurrent disease. Possibly the best management for gastric leiomyoblastoma consists of wide local excision with at least 2 to 3 centimeters of normal surrounding gastric wall resected.

Resumen: **En conclusión, los leiomioblastomas son tumores raros de la pared gástrica, lo cual puede sugerirle al que no esté bien entendido en la materia que está lidiando con una enfermedad maligna. Esto, a su vez, puede llevar a un manejo quirúrgico excesivamente extenso. Lo antes expresado está basado en la apariencia macroscópica y microscópica altamente maligna del tumor lo cual está en contradicción con su comportamiento usualmente benigno a corto y a largo plazo.**

References

1. **Klifto EJ, D.O., Chase PJ, D.O., Metzman M, D.O., Kupersmit, M, D.O. Allen S, D.O.:** "Leiomyoblastoma of the Stomach: Report of a Case and Review of the Literature", *Journal of AOA* Sept. 1983; 83 (1): 30-33.
2. **Miller K, M.D., Rubnitz ME, M.D., Roth SI, M.D.:** "Late Recurrence (33 years) of a Gastric Epitheloid Stromal Tumor (leiomyoblastoma) with Low Malignant Potential", *Arch Pathol Lab Med* Jan. 1988; 112: 86-90.
3. **Nanni G, M.D., Zaatar E, M.D., Bergamini C, M.D., Garbini A, M.D., Grimi M, M.D.:** "Unusual Presentation of a Giant Leiomyoblastoma of the Stomach", *New York State Journal of Medicine* June 1986; 316-318.
4. **Van Steenbergen W, M.D., Kojima T, M.D., Geboes K, M.D.:** "Gastric Leiomyoblastoma with Metastasis to the Liver: A 36 Years Follow-Up Study" *Gastroenterology,* 1985: 89: 875-81.
5. **Matinn JF, Bazin P, Feroldi J,** "Tumeurs myoides intramurales de les stomac: Considerations Microscopiques a propos de six cas", Ann Anat Pathol 1960; 5: 484-497.
6. **Stout AP:** "Bizarre Smooth Muscle Tumors of the Stomach", *Cancer* 1962; 15: 400-409.
7. **Smithwick W, Biesecker JL, Leand PM:** "Leiomyoblastoma: Behavior and Prognosis", *Cancer* 1969; 24: 996-1003.
8. **Abbas JS, M.D., Massad M, M.D., Mufarrij A. M.D., Saksouk F., M.D. Kulaylat M, M.D.:** "Gastric Leiomyosarcoma: A Clinicopathological Study" *Int Surg* 1986; 71: 176-181.
9. **Evans HL, M.D.:** "Smooth Muscle Tumors of the Gastrointestinal Tract. A Study of 56 Cases Followed for a minimum of 10 Years", *Cancer* 1985; 56: 2242-2250.

Isolated cystic rectal duplication A case report and review of the literature

Víctor N. Ortiz, M.D.; FACS, FAAP
Guillermo Bolaños Avila, M.D.

Summary: **A newborn female patient referred to the Mayaguez Medical Center due to intermittent rectal prolapse and a palpable retrorectal mass is presented. It's differential diagnosis and surgical approach is reviewed, together with the most pertinent literature.**

Introduction

Duplications of the gastrointestinal tract are congenital development defects that can occur anywhere from the oral cavity to the anal canal, the rectum being the least frequently affected site. We will be presenting the unusual case of an isolated cystic rectal duplication in an infant, with review of the literature emphasizing the importance of making the correct diagnosis and proper surgical management.

Case Report

B.A.H.A., a ten-day-old, 4.3 kg female patient, admitted on January 23, 1992, to the Mayaguez Medical Center, due to a bulging mass in the posterior aspect of the rectal wall causing intermittent rectal prolapse. Pregnancy and delivery were uncomplicated. Physical Examination was negative, except for findings of a round shaped mass of approximately three centimeters in diameter, of rubbery consistency, and located behind the posterior rectal wall, at 0.5 cm from the anal verge. No fistulous tracts were found. The initial assessment was that of a retrorectal tumor, most probably a leiomyoma. The patient was taken to the operating room and using a posterior midsagittal approach (Peñas technique) the mass was excised in toto. This was a well encapsulated ovoid mass of 3 centimeters in diameter, intimately joined to the posterior wall of the rectum. The total operating time was one hour and twenty-five minutes. The pathology report was that of cystic duplication of the rectum, due to the presence of an intestinal epithelium (mucinous and ciliated) and smooth muscle in its wall, that was shared with the patient's rectum. After 11 months of post operative follow-up, the patient is asymptomatic and continent.

Discussion

Cystic rectal duplications (DRD) is an extremely rare rectal anomaly. Up to now a total of 32 cases have been reported in the literature.(1)

This case represents the only example of CRD found in the medical records of the Mayaguez Medical Center. The terminology used to identify this entity has been varied and poorly descriptive; names such as enterocystoma of the rectum, enterogenous cyst, tailgut cyst, retrorectal cyst, precoccygeal cyst, and retrorectal cyst hamartoma are now obsolete. (2) Isolated cystic rectal duplication is the current term in use that has substituted all former terminology.

The embryonary origin of this disease entity differs from the complete duplications of the hindgut, that are formed after a splitting of the notochord in the 10 mm embryo stage. (3-4) Ladd and Gross in 1940 proposed three essential characteristics that all the gastrointestinal tract duplications must have in order to be classified as such: (a) Continguity with and strong adherence to some part of the alimentary tract; (b) Smooth muscle coat; and (c) mucosal lining that may consist of one or more types of cells, normally present in the alimentary tract. (5) In our case the rectum was sharing with the mass the smooth muscle layer in segment of 2 cm. Ciliated and mucinous epithelium was also present. No evidence of structures suggestive of teratoma were found.

The embryogenesis of CRD was investigated by Lewis and Thying in embryos of pigs and rabbits concluding that this developmental abnormality was a consequence of a failure of a vacuolated segment of the entoderm to coalesce with the rest of the entodermal vacuolated segments which are forming the gut lumen, leaving an enterogenous cyst outside of the rectal wall. This process follows the solid phase in the embryo at the 20-30 mm stage of the embrionary life. (6-7) This theory was independently corroborated by Bremer and is the currently accepted one. (8)

The usual clinical presentation in the newborn period is that of a rectal mass, that may prolapse into the rectum. Because of its intestinal mucosa they have the property of accumulating intestinal secretions increasing its size and causing local mass effects and symptomatology of urinary and intestinal obstruction. Approximately 20% of CRD are accompanied of anal and perianal fistulas, that may drain mucous or purulent secretions. La Quaglia reports a 45% incidence of fistula formation in 11 cases of CRD studied at the Boston's Children Hospital. (1)

There have been cases with rectal bleeding and hematochezia as its first manifestation, since some of these duplications may harbor ectopic gastric mucosa forming ulcerations in the adjacent intestinal mucosa. Due to its anatomic configuration and localization the cysts commonly become infected, forming perirectal

Department of Surgery, Mayaguez Medical Center, Mayaguez, Puerto Rico

abscesses that are treated by incision and drainage, followed by multiple recurrences.

Malignant degeneration is a potential risk in all undiagnosed cases. All reported cases of malignant degeneration have corresponded to adenocarcinomas, that were diagnosed after the fourth decade of life. This fact emphasizes the importance of early diagnosis and prompt surgical treatment.

The differential diagnosis of retrorectal masses in the newborn period must include Sacrococcygeal Teratoma, Dermoid Cyst, and Anterior Sacral Meningocele. The surgical approach for CRD will depend on the certainty of its diagnosis, the size of the mass and its localization. On this particular case we used the posterior midsaggital approach (Fig. 1), due to our concern that it could represent a teratoma. Other surgical approaches that can be used are the transanal and transcoccygeal ones. Surgical treatment should include the complete removal of the mass, and portion of the joined normal rectum if necessary, so as not to leave behind any mucosal lining that could later represent either a recurrence or a malignant degeneration. Recurrence of CRD is due to its incomplete excision, or to a missed cyst in the multiloculated lesions.

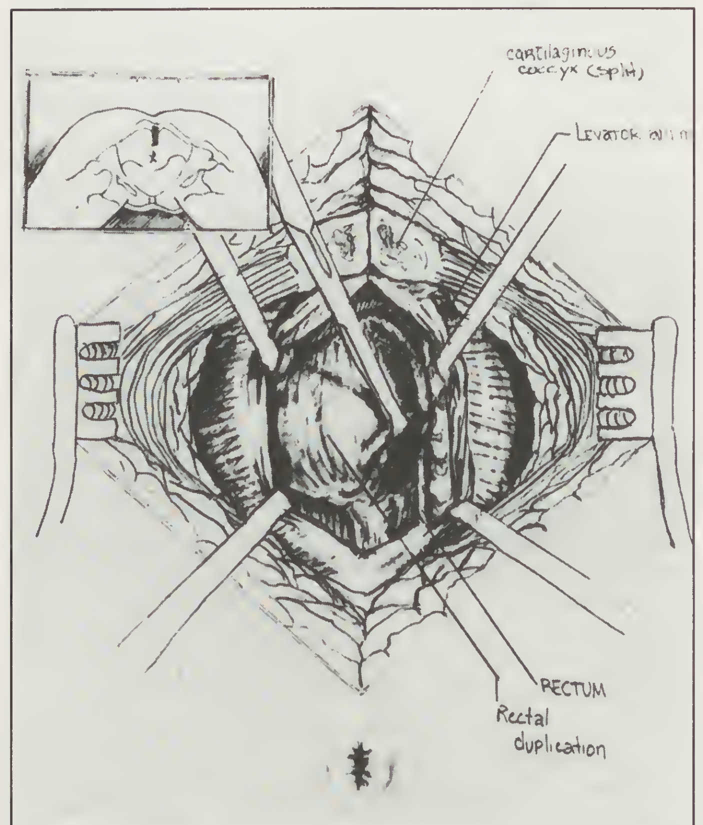


Fig. 1. Diagramatic presentation of the exposed retrorectal cystic duplication. The patient is in the prone position and the posterior mid-saggital approach is being used.

In summary, CRD is a form of rectal duplication, in which early recognition is essential so as to avoid a protracted disease process and serious complications. Adequate, prompt surgical excision should be instituted for its definitive management, while avoiding serious surgical complications such as fecal incontinence.

Resumen: **Se presenta una infante referida al Centro Médico de Mayaguez debido a prolapso rectal intermitente y presencia de masa rectal al examen físico. El diagnóstico diferencial y el manejo quirúrgico de esta entidad clínica se revisa, junto a la literatura escrita sobre este tema.**

References

1. **La Quaglia M, Tiews N, Eraklis A, et. al.** Rectal Duplications. J. Pediatr Surg. 1990; 25: 980-984.
2. **Spencer J, Jackman J,** Surgical Management of Precoccygeal Cysts. Surg Gynecol Obstet 1962; 115: 449-452
3. **Laird DR.** Presacral Cysts Tumors. Am J Surg. 1954; 88:793-797.
4. **Azmy A F.,** Complete Duplication of the Hindgut and Lower Urinary Tract with Diphallus. J. Pediatr Surg 1990; 25: 647-649.
5. **Ladd W. E., Gross R.E.** SurgicalTreatment of Duplications of the Alimentary Tract. Surg Gynecol Obstet 1940; 70: 295-307.
6. **Lewis F T, Thying F W.** Regular Ocurrences of Intestinal Diverticula in Embryos of Pig, Rabbit and Man. Am J. Anatomy 1970; 7: 505-510.
7. **Kraft R,** Duplications Anomalies of the Rectum. Annals of Surgery 1962; 155: 230-232.
8. **Bremer J L,** Diverticula and Duplications of the Intestinal Tract. Arch Path 1944; 38: 132.

Laparoscopic Cholecystectomy A report of the first 250 cases

Víctor N. Ortíz,MD, FACS, FAAP
Juan R. Díaz Troche, MD, FACS
Luis O. Ramírez Ferrer, MD, FACS
Larry Habenicht, MD, FACS
Heriberto Sánchez, MD
Domingo Pagán, MD

Summary: **Laparoscopy Cholecystectomy (L.C.) has emerged as the new alternative treatment for symptomatic gallbladder disease. Two hundred fifty laparoscopic chelecystectomies were performed during the period from March 1991 - June 1992. Patients were not excluded, for the possibility of L.C., due to other medical conditions. One hundred eighty four females and sixty six males underwent L.C. with a mean age of 45.7 years. Only five cases were converted to open cholecystectomies; (O.C.) due to technical difficulties with dissection. Five major complications were documented, three lacerations to cystic/bile duct junction, one wound infection, and one patient with clinical diagnosis of retained stone. The surgical time was 58.8 minutes (31-150 min). The hospitalization time was 1.37 days reducing hospital stay 3-4 day when compared to open cholecystectomy. L.C. offers superior esthetic results, reduced hospital time and reduced hospital cost, leading to a faster rehabilitation.**

Introduction

The morbidity of gallstone disease can be assesed by the fact that 500,000 surgical interventions are performed each year and 20 million patients have been affected by it in the United States[1].

Open cholecystectomy has been the gold standard in the management of gallbladder disease. However, several other modalities of treatment have been advocated besides open cholecystectomy: (A) oral dissolation agents[2] (B) extracorporal shock wave lithotripsy (C) methyl-butyl dissolution (D) percutaneous cholecystectomy[3] (E) Endoscopic sphincterotomy. L.C. has evolved as the new alternative in the surgical management of symptomatic gallstone disease.

The purpose of our study is to present the experience of our surgical group in the performance of L.C. at the Bellavista Hospital in Mayaguez, Puerto Rico.

Surgical Technique

The technique used by our group was the one described by Reddick, MD (4). It consists in placing four laparoscopic trocars into the abdominal cavity: in the umbilicus, five cm below xiphoid, two cm below the right costal margin in the midclavicular line, and in the anterior axilliary line, at the level of the umbilicus.

With the patient in the supine position, he is changed to a trendelenburg position for the application of the first trocar at the umbilicus, where a small incision is made and the insufflation needle is inserted into the abdomen. Correctness of needle placement intraperitoneally can be ascertained by aspiration. Carbon dioxide is then introduced into the abdominal cavity to a pressure of 15 mm Hg by an automatic insufflator.

The needle is removed and a trocar is passed through the umbilical incision through which a laparoscope with an attached camera will be passed, that will allow for the magnified visulation of intraabdominal organs.

Three other trocars are placed, the 10 mm trocar 5 cm below the xiphoid and at 30 degrees angulation with the skin that will allow adequate dissection. Two five millimeters trocars are placed at midclavicular and anterior axillary line two cm below the costal margin. These trocars serve to pass grasping forceps to grasp the gallbladder fundus and push it to the right shoulder, and thus retracting the liver and stretching the gallbladder. With the midclavicular grasper tension is applied to the cystic duct and artery by holding the Hartmann's pouch and pulling it away from the liver.

The dissection is performed through the sub xiphoid trocar begining high in the gallbladder neck and continuing until fully exposing this cystic duct and the common bile duct. A clue in this procedure is full visualization of the cystic duct/common bile duct junction to m inimize injury to the common duct. Once fully dissected, a clip applier is introduced through the xiphoid trocar and the cystic duct and artery are clipped. The cystic duct and artery are then divided with scissors placed through the subxiphoid trocar. The gallbladder is then removed sharply from the liver bed with electrocautery. Once the gallbladder is freed from the liver bed, it is grasped by its neck and pulled into the umbilical trocar then the trocar is removed with the gallbladder neck within it. The gallbladder is then removed via the umbilical wound using careful traction. If at this time the gallbladder happens to be too distended it can be aspirated with suction catheters or cannula.

If required, individual stones can also be removed through the gallbladder neck. The surgical wounds are then closed with interrupted five-O nylon sutures. Ocassionally the umbilical fascial defect requires approximation with 0 vicryl.

From the Department of Surgery of the Mayaguez Medical Center and the Bellavista Hospital, Mayaguez, Puerto Rico

Materials and Methods

We studied the first 250 consecutive laparoscopic cholecystectomies performed at the Bella Vista Hospital, a 137 bed Adventist Community hospital. These cases were performed by four different surgeons within the time period from March 1991 to June 1992.

A clinical diagnosis of gallbladder disease to include chronic cholecystitis and cholelithiasis was confirmed in all but nine, five of which had gallbladder polyps and four with acute cholecystitis.

There were 242 (97.05%) elective admissions that in the majority of cases were hospitalized the day of surgery, except in cases where medical conditions precluded it and internal medicine evaluation was needed. Eight admissions were emergency room patients that were admitted with diagnosis of chronic abdominal pain and were later proven to have gallstones.

There were 113 (45.05%) patients with previous abdominal or pelvic procedures that required lysis of adhesions in order to perform laparoscopic cholecystectomy.

Results

250 cases were intervened, 184 (73.52%) females and 66 (26.47%) males with mean age of 45.7 years (range 16-88 years).

Five cases (1.96%) were converted to open cholecystectomy due to technical difficulties with the dissection. Five major complications were documented; three lacerations of the cystic duct/common bile duct junction, one wound infection and one clinical diagnosis of retained stone.

The other were minor complications that included eight patients complaining of right shoulder pain, fever with upper lip hematoma produced by endotracheal intubation and 15 patients with prolonged vomiting.

The two major complaints the morning following the procedure were: abdominal pain and discomfort 25, and nausea 50, that were alliviated with adequate medication, 206 (82.42%) patients left the hospital within 24 hours. Only 44 (17.58%) were held in the hospital for reasons which included: uncompensated diabetes mellitus, fever, vomiting, dizzy spells or abdominal pain.

The mean surgical time was 58.8 minutes with range of 31-150 minutes. Operative cholangiogram were performed in 22 patients. The mean anesthesia time was 96.64 minutes with range of 55-155 minutes.

Finally, the mean hospitalization time in our series was 1.37 days or 32.90 hours.

It is important to note that six of our patients had other procedures performed at the time of laparoscopic cholecystectomy, four females were sterilized by their gynecologist, an umbilical hernia was corrected and an incidental liver mass detected at laparoscopy was biopsied.

Discussion

Laparoscopic cholecystectomy is a new technique for the surgical management of symptomatic gallbladder disease. Although a relative new precedure, it has the potential to evolve into the treatment of choice for symptomatic gallbladder disease.

Our experience at Bellavista Hospital suggests that L.C. can be performed with minimal complications and has multiple advantages over open cholecystectomy.

In our series 82.42% of patients were discharged home the morning following the procedure. Thus reducing the hospital stay to 1.37 days, as compared to 4-5 days for open cholecystectomy. Hence, reducing hospital costs and promoting faster rehabilitation.

No mortalities were noted in our series. Only five major complications were documented (Table I). Three common/cystic duct lacerations, two of which were detected at the time of surgery, and the one not immediately detected who developed ill defined abdominal discomfort for several days followed by acute surgical abdomen, one week after surgery. This patient was explored and a large bilioma drained and the cystic duct laceration sutured.

Table I
Morbidity

Causes	Cases	%
CD/CBD in laceration	3	1.2
Wound Infection	1	.4
Diagnosis of retained stone	1	.4

One wound infection (Omphalitis), was also detected which was treated with oral antibiotics. Another patient presented a clinical diagnosis of retained stone, but she improved considerably the morning after L.C., obviating the need for immediate E.R.C.P. There were no urinary tract infection noted, this can be attributed to the fact that patients in the vast majority of cases were only catheterized prior to surgery, making urinary tract infection an avoidable complication.

Previous abdominal or pelvic surgery did not preclude the performance of laparoscopic cholecystectomy. Adhesions and other technical difficulties can be adequately handled during laparoscopic cholecystectomy without rising morbidity.

As noted by our experience and other studies performed on this subject, the performance of laparoscopic cholecystectomy follows a steep learning curve, that can be achieved by the skilled surgeon properly trained.

Although L.C. seems as the alternative of the future, many controversial issues still remain to be solved: 1) Whether to perform L.C. when common duct stones are present; 2) Whether to perform L.C. in the setting of

acute cholecystitis or biliary pancreatitis. However our experience shows that when L.C. is skillfully performed it will certainly remain in the forefront of treatment for symptomatic gallbladder disease. Our most recent data, not included here, tends to show that it can be safely applied in most cases of acute cholecystitis and in gallstone pancreatitis and choledocholethiasis when it is performed 24 hours after transduodenal papillotomy.

Resumen: **Colecistectomía por laparoscopía se ha convertido en la alternativa terapéutica para el manejo quirúrgico de enfermedad de la vesícula biliar. De marzo de 1991 a junio de 1992 se realizaron 250 colecistectomías por laparoscopía. No hubo exclusión de pacientes debido a enfermedades médicas asociadas. 184 mujeres y 64 varones fueron operados por laparoscopía, con una mediana de 45.7 años. Solamente cinco casos fueron convertidos a colecistectomía de tipo abierto, debido a dificultades técnicas. Se documentaron cinco complicaciones mayores, tres de éstas fueron laceraciones a la unión del ducto cístico con el común, una infección de herida y un paciente con el diagnóstico clínico de retención de piedra en el común. El tiempo operatorio fue de 58.8 minutos (31-150 min.) El tiempo de hospitalización fue de 1.37 días, reduciéndose éste en 3 a 4 días, cuando se compara con el método abierto. Colecistectomía por laparoscopía ofrece resultados estéticos superiores, reduce el tiempo de hospitalización y costos hospitalarios debido a que ofrece una rehabilitación más rápida.**

References

1. **Mc Shenny Ck, Ferstenberg H. Calhoun F, Lahmann E. Virshop M.** The Natural History of diagnoses gallstone disease in Symptomatic and asymptomatic patients and Surg. 1985; 202: 59-63.
2. **Hermann, Robert E.** The Spectrum of Biliary Stone Disease, Am. J. Surg, 1989, 158: 171-73.
3. **Mac Falen BV; Sandler CM.** Percutaneous Cholecystostomy and Lithotripsy of Gallstone, Am Surg. 1990, 56: 226-31.
4. **Reddick EJ, Olsen DD:** Laparoscopic Laser Cholecystectomy: a comparison with mini-lap cholecystectomy, Search Endoscopy: 1989; 3: 131-132.
5. **Terblanche J. Cholecystectomy:** Laparoscopic or open operation? Bulletin American College of Surgeons. 1990; 75 (10): 19-20.

Oración del Médico

SEÑOR — *Tú pasaste por la tierra sanando las almas y los cuerpos. Tú también quisiste escogerme a mi para que con tu gracia divina y el conocimiento humano ayudase a sanar los cuerpos.*

HAZME — *que sea un buen médico que sabe la ciencia necesaria para poder curar a cada humano que a mi llegue.*

HAZME — *Sobre todo un médico bueno que tenga la misma caridad tuya para con todo aquél que sufre. Qué sepa poner en las almas la palabra de amor que da paz y consuelo en todo momento, hasta cuando el remedio humano ya es inútil.*

HAZME CRISTO — *sentirme feliz de ser médico a pesar del cansancio, de la incomprensión y la injusticia.*

AMEN.

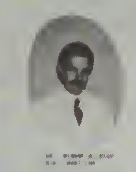


FACULTAD MEDICA

CENTRO MEDICO DE MAYAGUEZ



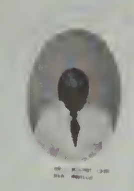
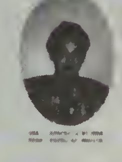






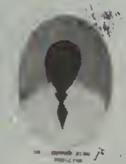


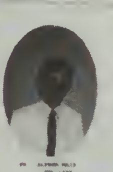
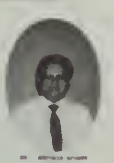



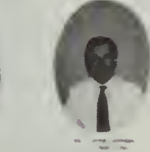
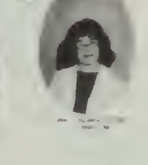




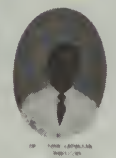
DR. RAMON EMETERIO BETANCES HOSPITAL

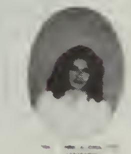




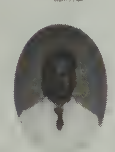


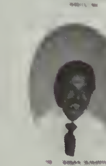
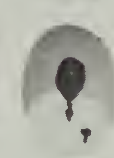









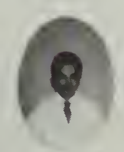





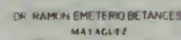












HOSPITAL
DR. RAMON E. BETANCES
1971 – 1991



BOLETIN

ASOCIACION MEDICA de Puerto Rico

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO 1902

VOL. 84 · NUM. 8 - 9
AGOSTO - SEPT. 1992

BULK RATE
U.S. POSTAGE
PAID
SAN JUAN, P.R.
PERMIT No. 3007

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

BOLETIN

OFICINAS ADMINISTRATIVAS
Asociación Médica de Puerto Rico
Ave. Fernández Juncos Núm. 1305 - Apartado 9387
Santurce, Puerto Rico 00908 · Tel (809) 721-6969

SUBSCRIPCIONES Y ANUNCIOS
Asociación Médica de Puerto Rico
Apartado 9387 · Santurce, Puerto Rico 00908
Tel. (809) 721-6969

Publicación mensual - $40.00 anuales. El Boletín se distribuye a todos los miembros de la Asociación Médica de Puerto Rico como parte de su cuota anual.
Todo anuncio que se publique en el Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico deberá cumplir con las normas establecidas por la Asociación Médica de Puerto Rico y la Asociación Médica Americana.
La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por los productos o servicios anunciados. La publicación los mismos no necesariamente implica el endoso de la Asociación Médica de Puerto Rico.
Todo anuncio para ser publicado debe reunir las normas establecidas por la publicación. Todo material debe entregarse listo para la imprenta y con sesenta días con anterioridad a su publicación. La AMPR no se hará responsable por material y/o artículos que no cumplan con estos requisitos.
Todo artículo recibido y/o publicado está sujeto a las normas y reglamentos de la Asociación Médica de Puerto Rico. Ningún artículo que haya sido previamente publicado será aceptado para esta publicación. La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por las opiniones expresadas o puntos de vista vertidos por los autores, a menos que esta opinión esté claramente expresada y/o definida dentro del contexto del artículo.

Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico is published monthly for 440.00 per year by Asociación Médica de Puerto Rico. 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. Box 9387, Santurce, Puerto Rico 00908.
"POSTMASTER" Send address changes to Boletín Asociación Médica de Puerto Rico, 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. Box 9387, Santurce, Puerto Rico 00908.

Catalogado en Cumulative Index e Index Medicus.
Listed in Cumulative Index and Index Medicus.

Contenido


ampr
FUNDADO 1903


1902
ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

Editorial:

Nota del Editor

Rosa L. Román Carlo, M.D.

Durante los últimos meses, nuestro boletín ha estado reorganizándose. Queremos darle nuevos bríos, además de un nuevo enfoque. El propósito de nuestros artículos es que lleguen a todos los niveles de nuestra Asociación.

Nuestra meta es estimular la realización de investigaciones originales que le den a nuestra revista lustre y calidad; y a nuestros programas de educación y entrenamiento, un vehículo de exposición y desarrollo, Para ayudar a esto, la Asociación cuenta con un Concurso Anual sobre investigaciones en el cual los invitamos a participar.

Exhortamos a todos aquello interesados a contribuir, aportando artículos de interés para toda la matrícula. De esta manera, podrán ayudarnos a lograr nuestras metas, que son fomentar la calidad de la Medicina dándole a la misma un nuevo enfoque, teniendo en cuenta nuestra idiosincrasia.

Con especial interés les pedimos nos ayuden con artículos de posición y protocolo para mejorar la calidad de los servicios hospitalarios.

Es imprescindible que para lograr nuestras metas se estimule la investigación a nivel de los programas de educación médica y se establezcan fondos de investigación con la ayuda de las compañías farmacéuticas y distintas corporaciones y sociedades.

Reflexiones:

Los Tiempos Cambian y hay que Cambiar con los Tiempos...

Miguel Colón-Morales, M.D.

Todo médico debe sentirse responsable y esforzarse por reducir en todo lo que pueda 1os costos médico-hospitalarios. En pocas palabras, debe desarrollar una conciencia de costos. Debe informar a sus pacientes sobre esta necesidad que será para su beneficio como miembro de la comunidad. Así los pacientes también podrán participar en este esfuerzo.

El médico debe participar activamente y responsablemente en un programa de austeridad individual y colectiva para reducir los costos en los servicios médicos y hospitalarios.

Si no lo hacemos todos, los servicios médicos se verán severamente afectados y limitados. Tal es la situación real en el presente. Finalmente la clase médica se verá a su vez afectada económicamente y profesionalmente. Ya hay señales de esto ser así ante la renuencia de la mayoría de los médicos y sus pacientes a participar en este programa de austeridad y control de costos.

Los adelantos tecnológicos de la medicina moderna sin duda alguna han aumentado los costos médicos y hospitalarios. Esto se comprende y se acepta como una realidad. La mala utilización y la sobre utilización por ignorancia o por desconsideración de parte del médico y/o sus pacientes, es dificil de comprender y aceptar. La alegada necesidad del médico protegerse contra demandas frívolas o justificadas por supuesta violación a las normas (standards) de la práctica de medicina, no es valida. Solamente demuestra falta de información o mal interpretación de los peritos médicos que utilizan las mismas indiscriminadamente.

Ya es tiempo que los médicos y sus pacientes despertemos de este sueño y nos demos cuenta que por beneficiarnos momentáneamente, a largo plazo nos vamos a afectar todos, como médicos y como miembros de la comunidad.

Con frecuencia escucho a médicos justificando un desconsiderado y peligroso comportamiento honeroso de visitas y laboratorios innecesarios y que tanto aumentan los costos médicos y hospitalarios. Desde las abundantes consultas médicas obviamente innecesarias hasta las órdenes innecesarias de pruebas de laboratorios y el uso de costosos medicamentos no justificados y que tanto encarecen los servicios médico-hospitalarios.

Este cambio en comportamiento, entiendo no es fácil. "Moro viejo mal cristiano". Sin embargo debemos todos insistir, individualmente y colectivamente, hasta lograrlo. Si no lo hacemos voluntariamente, estos cambios se nos impondrán por el gobierno y/o por la comunidad misma.

¿Por qué no tomar todos nosotros la iniciativa y nosotros mismos modificar nuestro comportamiento en esta área de nuestra vida profesional?

¡Los tiempos cambian y hay que cambiar con los tiempos!

Director Departamento de Anestesiología Hospital del Maestro

Complicated Heparin Induced Thrombocytopenia(HIT) in Cardiac Surgery and its Medicolegal Implications

Jorge O. Just-Viera, M.D.

Summary: Repeated heparin administration in cardiac patients may result in platelet specific antibodies which agglutinate platelets and injure endothelial cells. Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is rarely seriously complicated by thromboembolism and bleeding may result. The serious implications of this syndrome are potential extensive damage to patients and the likelihood of medicolegal action. Recent reports may mislead attorneys. The reality is that:

1. Diagnosis of HIT by exclusion in the immediate postoperative cardiac patient is most difficult and unreliable.
2. Proposed criteria to diagnose HIT in medical patients using relative or absolute thrombocytopenia are not accurate or applicable for open heart surgery patients in the immediate postoperative period.
3. Currently available tests to diagnose HIT based on platelet aggregonometry lack sensitivity and specificity, are not available daily in many community hospitals, and have not achieved the category of a gold standard for diagnosis.
4. Observed thrombocytopenia after open heart surgery may or may not be related to heparin. Cessation of heparin necessary to perform platelet aggregonometry carries an unavoidable inherent risk of further thromboembolic or thrombotic complications.
5. If HIT is diagnosed and heparin is discontinued, available therapy until Coumadin becomes effective cannot prevent an existing high risk period for a new thrombotic event or extension of a previous one. Aspirin, low molecular weight dextran and possibly protamine may be tried. Treatment of patients with HIT complications remains unsatisfactory at present.
6. Patients with previous heparin induced platelet antibodies who require reoperation and reexposure to heparin may have significant morbidity and mortality. Strict abstinence from heparin postoperatively is necessary.
7. Prolonged preoperative heparin treatment or heparin induced platelet antibodies may be important in heparin resistance during bypass, diminished anticoagulation during bypass, increased bleeding immediately after bypass and increased postoperative thrombotic and thromboembolic complications.

Introduction

..."There is no question that the legal profession in this country knows the existence of this syndrome and probably knows the literature better (1)...

Cardiac patients receive heparin repeatedly during their illness. Its widespread use includes unstable angina, myocardial infarction, cardiac catheterization, angioplasty, cardiac surgery and prevention of clotting, from thrombophlebitis and pulmonary embolism to local anticoagulation of arterial and venous catheters. Heparin can decrease platelets. Rarely, such heparin induced thrombocytopenia (HIT) can be associated with or progress to life or limb threatening complications, mainly thromboembolism or bleeding. Cardiac surgeons should be aware that this syndrome has significant potential for both adverse outcome and medicolegal implications.

Most of the existing literature on this subject describes medical problems although several recent reports deal exclusively with the experience of cardiac surgeons with HIT and its thromboembolic complications. Nevertheless, recommendations for the diagnosis and management of HIT in noncardiac patients are advanced as applicable standards of care for cardiac surgery patients, a circumstance with significant adverse medicolegal importance to the specialty. This paper will focus on HIT and associated problems as encountered in a community hospital cardiac surgery practice highlighting its diagnostic difficulties, unpredictable course, and scant therapeutic options.

HIT remains primarily a clinical diagnosis of exclusion, especially difficult after heart surgery. The differential diagnosis includes post perfusion thrombocytopenia, consumption coagulopathy, intra

---

From the Thoracic & Cardiovascular Surgery Division , St. Joseph Mercy Hospital Pontiac, MI.
Address reprint requests to Dr. Jorge O. Just, 888 Woodward Ave., Suite 501, Pontiac, MI. 48341 Ph (313) 335-3101; fax (313) 858-3824

aortic balloon counterpulsation, disseminated intravascular coagulation (DIC), drug induced thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura and post transfusion purpura. The diagnosis of HIT may be extremely difficult, or delayed, when heart patients receive multiple drugs in a rapidly evolving multifactorial postoperative course. In fact, many cardiac drugs have a thrombocytopenic effect. HIT may present initially with an entirely unavoidable and disabling complication, such as thromboembolism or bleeding. The following case reports illustrate this diagnostic and therapeutic quandary.

II. Case Reports

Case #1 P.T.

This 63 year old man was transferred to us on 1/11/90 after treatment elsewhere for chest pain and acute pulmonary edema. He had had prior myocardial infarction and was a heavy drinker and smoker. His cardiac enzymes and electrocardiogram did not change. Cardiac catheterization showed a 60% left coronary occlusion, a totally occluded right coronary artery, and +1 mitral insufficiency. Ventricular function was poor, with an ejection fraction of less than .3, and a completely immobile inferior wall. Following cardiac cath he developed ventricular tachycardia and his cardiologist recommended urgent open heart surgery in view of this potentially lethal arrythmia. On 1-12-90 he had triple aortocoronary bypass. An intraoperative coagulogram after heparin neutrali-zation with protamine showed positive fibrinolysins at 1:5 and 1:20 dilutions with a negative Dimer test. His alkaline phosphatase and liver enzymes were elevated preoperatively and hepatocellular clearance of fibrinolysins was felt to be defective. Fresh frozen plasma was required for hemostasis. On the seventh postoperative day serosanguinous fluid drained from the lower portion of the sternum. Cultures were negative. Chest CT scan showed lower sternal dehiscence. At surgery cardiac tamponade was relieved on removal of fluid and clot. The failing heart had enlarged, compressed the sternum, and combined with tamponade to cause dehiscence. The size of the heart did not allow closure of the lower part of the sternum. The xyphoid and about 1 1/2 cm. of the lower sternum were excised, and the rest of the sternum could be closed primarily after debridement.

The patient remained unstable postoperatively and received a multiplicity of medications for multi-systemic involvement (Table 1). Low dose prophylactic intravenous heparin was given at 400 units/hour. On admission, his platelet count had been 450K. After his coronary bypass the platelets dropped to 112K. On 1/19/90 the day cardiac tamponade was relieved, the platelet counts were 79K, and 66K. It remained 66K on the next day and on 1/21 it was 77K, 44K and 56K. He received a unit of blood on this date. On the morning of 1/22 at 5 a.m. the platelet count was 36K and HIT was diagnosed clinically. Simultaneously, a loss of pedal pulses and ischemia of the left thumb were noted. Thrombosis of small vessels was suspected. Heparin was discontinued. The heparin induced platelet aggregation test, not available on a weekend, was obtained and showed 70% aggregation with patient plasma and heparin whereas the control plasma plus saline showed 10% aggregation and the patient plasma plus saline 12%. This was interpreted as consistent with HIT. At this time his prothrombin test was 20.3 and he was autoanticoagulated. Low molecular weight dextran and aspirin were begun. Abnormal liver functions, increased bilirubin, and

Table I
Medications received in patient, P.T. prior to manifestation of HIT and extremity ischemia

Date	Event	Medications Thrombo Cytppenic	 Nonthrombo Cytopenic
1/12/90	CAB X 3	Elavil Heparin Librium Lasix Bumex Benadryl Dilantin Zantac	Procardia Nitroglycerin Phenylephine Lidocaine Nitroprusside
1/19/90	Relief of tamponade	Vancomycin	Potassium Chloride
		Azactan Ancef	Digoxin Reglan
	Closure of dehiscence	Mandol Cleocyn	Carafate Demerol Metocurine
1/22/90	HIT with lower leg ischemia Platelet count 36,000	Aspirin Dextran Vibramycin	

prolonged prothrombin time precluded administration of coumadin. Despite treatment, the patient developed ischemia of both feet. His extremities, previously quite edematous postoperatively, worsened Anterior compartment pressures were increased and the vascular surgeon in consultation attempted a salvage procedure to reverse the process surgically on 1/23. Platelets were transfused the evening before because of th possibility of bleeding. Left leg fasciotomies along with popliteal artery embolectomy were performed. Only one a very small clot in the popliteal artery was recovered. Regional infusion of urokinase was done.

Surgery did not reverse the lower extremity changes and eventually ischemia resulted in a below the knee amputation of his left leg on 1/30/90. Ischemic change of the left thumb did improve. A tracheostomy was performed and subsequently he had a right transmetatarsal amputation due to progression of ischemia. Substernal drainage grew out candida albicans. He was treated with antifungals, was ventilator dependent, septic, and had pneumonia. Colonoscopic decompression for abdominal distention was required and he continued to show abnormal liver enzymes. After approximately two months in the Intensive Care Unit the patient gradually recovered. His neurological functions were intact, his pulmonary condition improved slowly, and he was finally weaned from the ventilator and from all antibiotics and transferred to the rehabilitation unit on 4-1-90.

Case Report #2. H.R.

This 61 year old lady became unstable after a short history of angina related to exertion. Cardiac catheterization revealed a high 99% occlusion of the left anterior descending coronary artery, and a 50% narrowing of the origin of a very large circumflex artery. Cardiac enzymes were normal. Failed emergency coronary angioplasty on 9-14-87 led to emergency open heart surgery. The anterior surface of the heart, dark in color did not contract well and had infarcted. Urgency dictated a triple aortocoronary bypass with saphenous vein to the left anterior descending, diagonal and obtuse marginal coronary arteries. Her postoperative course was stormy with eventual hemodynamic stability. Four days after surgery she developed edema of the right hand and arm after insertion cf a right subclavian central venous line. She became short of breath on the next day. A new pulmonary infiltrate was consistent with the diagnosis of pulmonary embolism, and her postoperative low dose prophylactic heparin was increased to therapeutic levels. At this point, she was reintubated and received ventilatory support. The following day her fibrinogen was 116, platelets were 21K and the Dimer test was positive. Hematology consultation suggested disseminated intravascular coagulation, or possible HIT. The heparin induced platelet aggregation test was positive the following day. She developed diffuse embolism to the left foot and to the tips of the index, ring and fifth fingers of the right hand which became ischemic and eventually gangrenous. Her foot improved and recovered. Her heparin was discontinued on 9/23. The platelet count fell to 12K, the lowest value. Coumadin was begun, and platelets rose to 95K by 9/26. She was discharged on 10-22-87 on Coumadin. Her right hand gangrene was treated conservatively. The tips of the fingers eventually healed and she retained full use of her hand. She has remained free of angina after discharge.

Case #3 T.H.

A 62 year old male was well until he developed chest pain after playing tennis. He was a nonsmoker, nondrinker, normotensive, very active male. Cardiac catheterization showed severe triple vessel disease ard on 2-16-87 he had a quadruple aortocoronary bypass with saphenous vein to the terminal circumflex, obtuse marginal, left anterior descending coronary arteries and internal mammary to the diagonal branch. The next day he was reexplored for control of chest wall oozing. At that time he had fresh frozen plasma and platelets. He did well postoperatively until 2-26-87 when he developed a positive Homan's sign on the nonoperated right extremity and chest pain. A venogram demonstrated extensive venous thrombosis below the knee. Shortly afterwards he had chest pain, but the V/Q scan was nondiagnostic. He was fully heparinized and initially did well. Coumadin was begun on the fourth day of heparin treatment. On the seventh day after heparin was initiated he developed episodic shortness of breath and an echocardiogram was performed which showed an echogenic mass in the right outflow tract. Heparin was continued 48 hours more but his platelets decreased to 40,000. At this time his prothrombin time was therapeutic at twenty seconds. Forty eight hours later he had sudden dysarthria and left hemiparesis from an embolus to the right middle cerebral distribution. A repeat echo showed a second echogenic mass at the left side of the atrial septum. In retrospect, the patient had required an increased heparin dose up to2,000 units per hour over a period of 72 hours following his initial venous thrombosis for therapeutic levels to be achieved. After heparin was discontinued, the platelet count increased to more than 100K. On 3-11, the heparin induced platelet aggregation test, strongly positive, was consistent with heparin induced thrombocytopenia. He continued to do well, was discharged, and eventually recovered from his neurologic disability and was able to résume playing tennis.

Case #4. P.R.

A 71 year old lady entered the Emergency Room on 6-26-91 with right lower extremity pain. An embolus was diagnosed and she was placed on heparin for several days. One year previously she had had a myocardial infarction and cardiac catheterization

revealed a ventricular aneurysm. Coumadin begun at that time was discontinued when the patient bled subsequently.

Cardiac catheterization was repeated on 7-5-91. Resection of her ventricular aneurysm with insertion of the intra aortic balloon pump followed with stable cardiac hemodynamics postoperatively. She was on low dose heparin intravenously prophylactically because of her intraaortic balloon pump and to prevent venous thrombosis. Her admission platelet count was 317K. This decreased to 102K on the day of surgery but rose to 204 K on that evening. The next postoperative day it decreased to 131 F and to 84 K on the day after. Heparin induced platelet aggregation tests were not available on weekends at our hospital but when the platelet count further decreased to 76 K the heparin was discontinued. On 7/8 the platelet count reached a low of 50 K but the platelet aggregation test for HIT was negative and heparin was restarted. By 7-9 **platelet count was** 85 K. On this day the IABP was removed and the **platelet count** later became normal. On 7-23 she **underwent a right femoral** posteriortibial bypass and was later discharged without further heparin associated problems.

III. Discussion

Cardiac s**urgeons must recognize the serious medicolegal** implications of heparin induced thrombocytopenia (HIT). First and foremost, it can complicate adversely the postoperative course,

PATHOGENESIS

Cines, Stomaski and Tannenbaun (11) found immune endothelial cell injury in HIT. In twenty seven patients with this diagnosis, heparin dependent platelet antibodies deposited more tahn normal amounts of IgG, IgA or IgM on endothelial cells stimulating the production of tissue factor. These antibodies may interact with heparin or heparan sulfate bound to endothelial cells, in addition to causing platelet aggregation. After heparin was withdrawn the binding of immunoglobulins to endothelial cells was no longer detected butreappeared within several days after re-exposure to heparin in a patient with clinical recurrence. Immune injury to both platelets and endothelial cells in suspected but little is known about the direct contribution of heparin to thrombosis in HIT. This can occur after subcutaneous or intravenous administration as well as when heparin is used to flush lines.

Various forms of thrombosis can result, facilitated by local factors that predispose to platelet aggregation such as pre-existing endothelial damage, antibody induced endothelial damage, venous or arterial stasis, pre-existing thrombus, and the intrinsic activity of the fibrinolytic system. The antibody related effects of heparin are destructive and tend to act more in an "all or none" way. (5,6,7,9,10).

DIAGNOSIS AND ITS DIFFICULTIES

Atkinson and coworkers (5) stress that HIT remains primarily a clinical diagnosis and one of exclusion. In the cardiac surgical patient this is very difficult as shown by our own experience and that of others. Table 1 demonstrates the multiplicity of thrombocytopenic drugs given to a very ill cardiac patient who developed HIT and ischemia. Recommendations for the management of HIT in medical patients cannot be extrapolated to cardiac surgery. Empiric cessation of heparin therapy, for example, may result in complications best prevented than treated in these high risk surgical patients such as pulmonary embolism. However, the syndrome is to be feared since in one series of ten patients twenty percent ultimately had a major limb amputation and an overall fifty percent mortality (12).

Medical and recent surgical reports of HIT in the literature propose a platelet level of less than either 150 k or 100 k for diagnosis (4,8,9,10). The relative decrease in platelets after heparin therapy is believed by some as a more important criteria than absolute thrombocytopenia.

One problem is that thrombosis associated with heparin antibodies may occur **without** thrombocytopenia, multiplying the difficulty in diagnosis. Platelet counts may reveal little or essentially no change depending on the site of platelet consumption (5). Thus, thrombocytopenia may appear **after** thrombosis is in progress.

Reliance on platelet counts for diagnosis after open heart surgery is not possible, unless the fall is dramatic. Cardiopulmonary bypass is known to alter both platelet counts and platelet aggregation. Glock and his group (13) reported on twelve open heart patients with HIT, three after vascular surgery, and six others receiving heparin for the prevention of pulmonary embolism. Cardiac patients received heparin subcutaneously. They believe that "in the postoperative course of cardiac surgery the postcardiopulmonary bypass drop in the platelet count may be a pitfall for the early diagnosis of HIT". In these cases the platelet count initially fell 64% from the baseline after cardiopulmonary bypass. Under heparin treatment the average decrease was 84%. In nine cases the lowest platelet count was 50 k or less.

Table 1 contain a list of thrombocytopenic drugs received by our first patient before diagnosis of HIT. Other conditions frequently associated with decrease in platelets after open heart surgery are blood transfusions, consumption coagulopathies, intraortic balloon counterpulsation and disseminated intravascular coagulation. In our first patient a decrease of the platelet count to 44k from 77k was attributed initially to post transfusion purpura since it rose to 56k after transfusion.

No "gold standard" is available for diagnosis but the mainstay has been platelet aggregometry. Lack of standardization and specificity makes interpretation of this test difficult (5). In fourteen patients, Glock and his group (13) found that the specifity of the platelet aggregation test was low, 78%. Kappa and his group

(14) believe that if 20% aggregation and 6% 14C serotonin release occur in response to 0.1 U/ml of heparin, the diagnosis is quite specific but otherwise the aggregation test becomes relatively insensitive. Tets involving platelet 14C serotonin release are not readily available at least for nonresearch, routine community hospital use, (15,16). Found insensitive and nonpecific by Kappa et al, (14) aggregation studies are nonetheless championed by Laster and colleagues (17). This lack of agreement detracts from the diagnostic value of this test and cannot be used medicolegally as a standard of care.

Our fourth patient reveals another worrisome aspect. She had thrombocytopenia but not heparin induced. Heparin was discontinued to perform the platelet aggregation test and she was unprotected from further extension of her popliteal thrombosis or the formation of pulmonary emboli during this period. To add further uncertainty, Laster (18) recommends repeating a negative test for four days before accepting a negative result, after which time heparin can be restarted if still needed. Such a recommendation is clinically unacceptable for many patients and medicolegally would expose the surgeon if damage occurs to the unprotected patient.

Furthermore, the practicing cardiac surgeon should not be held liable for the relative unavailability of this test. Its performance requieres complex instrumentation, several controls, and fresh platelets from a donor known to aggregate normally. (16) Suited only for the routine laboratory, and preferably limited to one or two trained technologists, it is not often available on nights and weekends. (16)

Notwithsstanding these drawbacks, platelet aggregation induced by heparin remains a tool to aid the surgeon in the difficult decision whether to discontinue heparin in situations where thrombosis and emboli are a risk. This test can help to determine whether heparin can be used again. (9,10)

Lastly, thrombosis or bleeding complications may be the first symptom without previous warning by a drop in platelets. This occurred in 17 of 21 patients reported by Glock and coworkers (13) and it accompanied HIT in 28% of patients reported by Walls and his coworkers. (9). Thrombosis can occur simultaneously with a decrease in platelet count as in our first patient. Both complications can occur without thrombocytopenia as previously stated. Thus, the diagnosis may be confirmed by testing after the damage is initiated and in progress. An adverse outcome can result even if heparin is discontinued but the presence of damage does not mean that the diagnosis was delayed and that malpractice occurred.

MORTALITY AND MORBIDITY

It is important, though, to reach a diagnosis. The mortality reported with HIT and thromboembolism or bleeding has varied from 28.5% to 45% (9,13). Complication rates up to 63% have been observed (14). These authors relied on a positive in vitro platelet aggregation test to confirm the diagnosis but a negative test does not necessarily discount HIT, and the lack of specificity of a positive test must be kept in mind.

Should cardiac patients be routinely tested for heparin induced platelet aggregation before surgery to reduce complications? Walls and coworkers (9) suggest this possibility. They reported on cardiac surgery with previous HIT. They reviewed 3,438 cases operated between 1981 and 1989 to determine whether heparin dependent antiplatelet antibodies (HAAb) were present, demonstrated by a positive platelet aggregation test, and their effect on morbidity and mortality rates. Forty six patients (1.3%) had HAAb. In Group I of their patients, who were diagnosed with HAAb before surgery, pre treatment with platelet inhibiting drugs before reexposure to heparin during cardiopulmonary bypass and strict abstinence from heparin afterwards avoided all thromboembolic complications. In Group II, in patients who were diagnosed to have HAAb after surgery and had not been treated with platelet inhibiting drugs before surgery, bleeding complications occurred in twenty one (51%) and thromboembolic complications occurred in thirteen (32%). Hospital mortality was 37%. If widespread testing is to be done the controversy regarding the specificity and availability of the test must be solved. The cost may be significant.

An update from these authors on the sequelae of late recognition again emphasizes the high incidence of bleeding complications (53%) and thromboembolic complications (44%) in sensitized patients diagnosed postoperatively with heparin dependent antibody compared to those diagnosed preoperatively and not exposed to heparin after surgery (10).

TREATMENT

Glock and his group (13) caution against indiscriminate cessation of heparin before a definite diagnosis since there are two or three dangerous days after stopping heparin treatment before the platelet count reaches a normal level. During this "blind period of thrombocytopenia" when coumadin is not yet active, new thrombotic events may occur or progress. They believe that fibrinolysins used by a few authors in the postoperative period is contraindicated. In our first patient, liver dysfunction resulted in a prolonged prothrombin time and coumadin was contraindicated. Aspirin and low molecular weight dextran were utilized after cessation of low dose heparin. Although helpful in decreasing aggregation, neither is totally efficacious. If the patient is fully heparinized, protamine may help since the protamine-heparin complex has been shown not to aggregate platelets in vitro. (19) However, treatment after thrombosis appears will be associated with significant mortality and morbidity because of the known local and generalized endothelial dmage which results often in multiple events of a progressive nature. An adverse outcome is often the rule.

Repeat cardiopulmonary bypass in patients diagnosed with HIT with and without thrombosis presents a serious problem for the surgeon. Teasdale and colleagues (20) solved it using Acrod (Arvin) to lower plasma fibrinogen level after experimental low

molecualr weight heparin failed. Others have used aspirin and dipyridamole before operation, or an infusion of Iloprost, a prostacycline analog administered before and during operation. (21,22) Strict abstinence from heparin after cardiopulmonary bypass in this setting is recommended by Walls and his group. (9)

Dietrich and coworkers (23) recently reported on the influence of anticoagulation on heparin response during cardiopumonary bypass. Diminished response to heparin during cardiopulmonary bypass can occur in patients who have received prolonged heparin treatment preoperatively. Heparin dependent antiplatelet antibody may be one factor in this problem. It may be associated with insufficient anticoagulation during cardiopulmonary bypass, decreased antithrombin III and increased bleeding postoperatively. Evidently, these adverse effects of heparin demand further study and confirmation.

Resumen: **La administración repetida de heparina a pacientes cardiacos puede resultar en anticuerpos que aglutinan plaquetas y afectan las células endoteliales. Trombocitopenia inducida por heparina, tromboembolia y sangramiento pueden resultar.**

El resultado adverso a pacientes debido a este síndrome frecuentemente lleva a una acción médicolegal. Informes recientes pueden confundir a los abogados. la realidad es:

1. El diagnóstico de esta complicación usando criterios relativos o absolutos en cuanto al contaje de plaquetas no son ni exactos ni aplicables a pacientes cardiacos en el período postoperatorio inmediato. El diagnóstico por exclusión en estos pacientes es por sí difícil y poco confiable.

2. Las pruebas existentes para diagnosticar la trombocitopenia inducida por heparina carecen de sensitividad y especificidad suficientes, no están disponibles en muchos hospitales de la comunidad, y no se consideran de primera categoría para el diagnóstico.

3. Trombocitopenia observada después de la cirugía cardíaca puede o no deberse a la heparina. Para llevar a cabo las pruebas de agregonometría de plaquetas se corre el riesgo de complicaciones tromboembólicas porque se tiene que descontinuar la heparina. Cuando se logra el diagnóstico, y se descontinúa la heparina, existe un período peligroso para nuevas complicaciones trombóticas porque la Cumadina tardará en ejercer su acción preventiva y no hay agentes efectivos corrientemente. La aspirina, el dextran, y posiblemente la protamina si hay heparina activa, pueden tratarse. El tratamiento de las complicaciones asociadas con trombocitopenia por heparina es inefectivo frecuentemente.

4. Cualquier paciente cardíaco con anticuerpos a plaquetas inducidos por heparina que requiera reoperación y heparina nuevamente se expone a una mortalidad y morbilidad significativa. La abstinencia absoluta de la heparina es necesaria en el período postoperatorio.

5. La administración repetida de la heparina, o el desarrollo de anticuerpos a plaquetas inducido por la heparina, puede jugar un rol importante en complicaciones de la circulación extracorpórea, tales como disminución de la anticoagulación de la heparina, hemorragia, o tromboembolia y trombosis postoperatorias.

References

1. Towne, J.B.; Discussion in Walls, J.T.; Curtis, J.J.; Silver, D.; Boley, T.M. Heparin-induced thrombocytopenia in patients who undergo open heart surgery. Surgery 1990, 108: 686-693
2. Weismann, R.E.; Robin, R.W.; Arterial Embolism Ocurring during systemic heparin therapy. Arch Surg 1958, 76: 219-227
3. DeTakats, G.; Discussion Weissman & Torin. Arch Surg 1958, 76: 225
4. Towne, J.D.; Bernard, V.M.; Hussey, C.; Garancis, J.D. White Clot Syndrome: Peripheral vascular complications of heparin therapy. Arch Surg 1979, 114: 372-377
5. Atkinson, J.L.D.; Sundt, T.M.; Kaźmier, F.J.; Bowie, E.J.W.; Whisnant, J.P. Heparin induced Thrombocytopenia and Thrombosis in Ischemic Stroke Mayo Clin Proc 1988, 63: 353-361
6. Herring, W.N.; Shelbourne, P.F. Heparin Induced Thrombosis NC Med J 1984, 45: 159-162
7. Arthur, C.K.; Isbister, J.P.; Aspery, E.M. The Heparin Induced Thrombosis - Thrombocytopenia Syndrome (HITTS): A review Pathology 1985, 17: 82-86
8. Ansell, J.E.; Price, J.M.; Shah, S.; Beckner, R.R. Heparin-induced thrombocytopenia - What is its real frequency? Chest 1985; 88: 878-82
9. Walls, J.T.; Curtis, J.J.; Silver, D.; Boley T.M. Heparin-induced thrombocytopenia in patients who undergo. Open Heart Surgey. Surgery 1990, 108: 686-693
10. Wals, J.T.; Curtis, J.J.; Silver, D.; Boley, T.M.; Schmaltz, R.A. and Nawarawong, W. Heparin-induced thrombocytopenia in open heart surgical patients: Sequelae of late recognition. Ann Thorc Surg 1992, 53: 787-91
11. Cines, D.B; Tomaski, A.; Tannenbaum, S.; Immune Endothelial-cell injury in heparin associated thrombocytopenia N Eng J Med 1987, 316: 581-589
12. Stanton, P.E.; Evans, J.R.; Lefemine, A.A.; Vo, NM; Rannick, G.A.; Morgan, C.V.; Hinton, R.P.; Read, M. White Clot Syndrome South Med J 1988, 81: 616-620
13. Glock, Y; Sznil, E.; Boudjema, B.; Boccalon, H.E.; Fournial, G.; Cerene, a.L.; and Puel, P. Cardiovascular Surgery and Heparin Induced Thrombocytopenia Int Angio 1988, 7: 238-245
14. Kappa, J.R.; Fisher, C.A.; Berkowitz, H.D.; Cottrell, E.D.; and Addonizio V.P. Heparin-induced platelet activation in sixteen surgical patients: Diagnosis and Management J Vasc Surg 1987, 5: 101-107
15. Sheridan, D.; Carter, C.; Kelton, J.G. A Diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia Blood 1986, 67: 27-30
16. Wylin, R.F. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) Scope 1992: 1: 1-2
17. Laster, J.; Elfrink, R.; Silver, D. Re-exposure to heparin of patients with heparin-associated antibodies J Vasc Surg 1989, 9: 677-82
18. Laster, J.; Cikrit, D.; Walker, N.;Silver, D.; The heparin-induced thrombocytopenia syndrome: An update Surgery 1987, 102: 763-770
19. Ellison, N.; Edmunds, L.H.; Colma, R.W. Platelet aggregation following heparin and protamine administration Anesthesiology 1978, 48: 65-68
20. Teasdale, S.J.; Zulys, V.J.; Mycyk, T.; Baird, R.J. and Glynn, M.F.X. Ancord anticoagulation for cardiopulmonary bypass in heparin induced thrombocytopenia and thrombosis Ann Thorac Surg 1989, 48: 712-13
21. Makhoul, R.G.; McCann, R.L.; Austin, E.H.; Greenberg, C.S. and Lowe, J.E. Management of patients with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis requiring cardiac surgery. Ann thorac Surg 1987, 43: 617-621
22. Addonizio, V.P.; Fisher, C.A.; Kappa, J.R.; Ellison, N. Prevention of heparin-induced thrombocyto-penia with iloprost (ZK 36374) Surg 1987, 102: 796-807
23. Dietrich, W.; Spannag, M.; Schramm, E.; Vogt, W.; Barankay, A. and Richter, J.A. The influence of preoperative anticoagulation on heparin response during cardiopulmonary bypass J Thorac Cardiovasc Surg 1991, 102: 505-14

A Strategy to Improve Access to Mental Health Care in Puerto Rico*

Néstor J. Galarza, M.D.°

Summary: **Following the description of three dramatic cases of psychiatric patients with special needs, the article expands on the difficult access to psychiatric care in Puerto Rico, and the beginning of a novel outreach program since 1987. A historical perspective of the beginning of the outreach movement is followed by the description of the keys to success in a psychiatric outreach program. The article ends with great expectations for the future of this burgeoning movement in psychiatry.**

After you park away from the speeding traffic, you take a short walk to the front yard of the house. You notice there are rusting bars on every window. The gate to the marquesina is locked, barring access to the front door. So you have to call out loudly for Mrs. Garcia. A heavy set lady comes to the threshold. She is wearing a rosary around the neck but looks drab. She makes an effort to smile while she opens the gate. "Thank God you came. He is driving us nuts" she warns. "He is locked in his room and has not had a bath in two months. He only drinks coffee and smokes four packs of cigarettes a day." She is talking about her son, Felipe who has refused to attend a mental health clinic for months. Dramatic. But more common than we usually recognize. You then realize that as part of a psychosocial team that visits patients in their homes you have missed the lunch hour on the road. But you feel proud.

You are reaching out today to Felipe, Stuart and Octavio.

Felipe: The secluded patient

He is a 40 year old, divorced veteran with schizophrenia for which he has received disability compensation for the last 15 years. He lives with his aged parents who depend on him financially. He has been treated for years on an oral an depot neuroleptic but paranoid delusions persist. Felipe still insists that he has a cure for his illness. It consists of a mixture of penicillin and heroin. He drinks coffee and smokes cigarettes continuously. His only exercise is walking from his room to the dining room where his mother serves him a big pot of coffee daily. There is no reliable history of heroin abuse.

Felipe's mother is an elderly housewife who has a very intense religious faith. She suffers from several chronic medical conditions that make caring for Felipe an uphill task.

Felipe's father is a pensioned veteran who obtains all health care at the VA medical center. He has been into fights with Felipe on several occasions.

Repeated home visits, aggressive psychotropic drug treatment and supportive care for the parents has not resulted in eradication of psychotic symptoms. Parents are still ambivalent to place Felipe in a foster home. The patient has had two admissions to the hospital but delusions have proved intractable to standard care. The last hospitalization by a humeral fracture suffered during the scuffle with his father and ambulance aids who came to the home. In the previous admission the patient developed a neuroleptic malignant syndrome when, in an effort to break intractable psychosis, he was placed on a combination of haloperidol and lithium carbonate.

Despite the paranoid delusions, he has no violent tendencies. He has a gentle attitude towards the staff. They have never been incorporated into his delusional system.

* *All names and some circumstances of patients have been changed to avoid identification.*

° *Formally Coordinator of the Psychiatric Outreach Program, Chairman of the Quality Assurance Committee of the Department of Veterans Affairs Medical Center, San Juan, Puerto Rico. – Address correspondence to Néstor J. Galarza, M.D., San Juan, Puerto Rico 00936.*

Stuart: The homeless patient

Stuart is a 60 year old English-speaking homeless patient. He receives food at a shelter in old San Juan. He has very little clothing to wear or money to spend and recently lost a friend with AIDS. There was concern in the shelter that he could be infected with the virus. He was referred to the Program after he was found to be sick to the stomach, for days he had been unable to stop drinking. Yet the patient did not want to attend VA for medical nor psychiatric care. He saw such advise as a threat to his autonomy.

Stuart was stubborn at first. He was finally persuaded to get in the car and come to the Psychiatric Interventions Center in the VA. On the way there we noticed he had a bottle of rum in his pants. Advised he would not be allowed in the building with alcohol the patient drank the liquid rapidly while I drove in acute frustration at the sight. Once at the Psychiatric Interventions Center and after signing a consent form for treatment he changed his mind and demanded to be released. He could not wait to smoke. Because of an anti smoking rule in the unit he was accompanied by an outreach staff member to the balcony. He returned after smoking one cigarette and from then on cooperated with the admission process. Since then Stuart visits the hospital sporadically on his own. He has enrolled in the Alcohol Dependence Treatment Program.

Octavio: The uncompliant patient

Octavio is a 68 year old, non-service connected veteran who has diabetes, hypertension, amputation of the right lower extremity and a very fierce attitude towards his aging wife. He has not followed medical advice, ate salt, did not care to take prescribed medications. During the initial home interview the nurse discovered over 30 bottles of partly used medications in the bathroom. For months he had withdrawn to his room, spoke with spite of his wife and ruminated over his inability to work and the sudden end to his professional life. As so many other patients that had been referred to the Psychiatric Outreac Program, Don Octavio refused to go to the VA for ambulatory care. He contended he dld not deserve any help.

After four home visits by the team he was controlling his use of salt intake and took medication willingly. His relationship with his wife did not improve, however. Finally she quit. His family placed Don Octavio in a nursing home where he was initially comfortable, later reluctant to stay and finally became calm and collected after small doses of a potent neuroleptic were used.

Comment: The present

Access to psychiatric care in Puerto Rico has been in crisis. And after 30 years of research on the mental health of Hispanics there is a contention that the prevalence of mental disorders in Puerto Rico actually represents a tendency of Puerto Ricans to report more symptoms than other national groups due to a more "acquiescent response style".[1] In the face of a high rate of health service utilization many persons in the island resort to the public sector[2] where psychiatry is taking strides to improve the state mental health system of care under duress of class action suits that demanded quality treatment.[3,4] But understaffed state-run outpatient clinics are full to capacity with patients. Even the better funded VA system may be insufficient in proportion to the number of veterans who request clinical services.

But there is a new modality to deliver mental health care in town. It is geared to the infirm mentally ill and to those who will not seek needed help in the traditional ambulatory clinic setting. It is here to stay and be improved. The VA Psychiatric Outreach Program relies on assertive adaptability, interdisciplinary collaboration among competent professionals and a strong financial support. With modifications an outreach model is also in use in the state-run mental health system since 1989. The main challenge to that delivery system is to reach out to 19,035 seriously mentally ill peresons who are not going to their mental health system.[5]

Psychiatric outreach is applied to modern social problems such as the homeless, to those who are chronically medically ill and to those who refuse to attend regular medical or psychiatric clinics.

The key to success, at least partial success in reaching out to patients with emotional disorders lies in the ability of the team members to empower the patient and the caregiver in the home -or for that matter- the patient in the street. The patient is empowered immediately when he realizes he is important enough for the system to reach out to him. He is empowered when the team adjusts its persuasive power, tolerates initial rejection by the patient and remains forever resilient to the lack of immediate or complete success. By reaching out, therapists convey messages that contain hope and autonomy for every patient.[6]

In Psychiatry Takes to the Streets[7] Cohen described treatment modalities for the most vulnerable patients of the post-deinstitutionalization period: young adult patients with personality disorders, the homeless mentally ill and the aging and disabled. One such program for the homeless in New York City has gained national recognition.[9] In Washington, D.C. the military has acknowledged the contribution of an

outreach program to the training of residents in community psychiatry.[10]

But it was Stein and Test who pioneered the field by developing the Madison model of community care as an alternative to mental hospital treatment.[11] The model's core element is an assertive continuous care Team made up of nurses, paraprofessionals, psychiatrists, rehabilitation specialists and social workers. In this model the staff-to-patient ratio for a team that works with very difficult patients is 1 to 10. The ratio for a team working with stable patients is 1 to 50. A promising outreach effort in the 1960's in Puerto Rico was discontinued due to the lack of funds.[12]

The future

There are promising areas for research in outreach psychiatry in Puerto Rico. Some of these research areas include the differential effectiveness of therapists, family therapy in the home, prevention of risks on the road, health care education for relatives, assessment of direct costs (not only indirect cost savings that result from preventing hospitalization), impact on the rate of hospitaltization for non-psychiatric conditions, staff compliance with standards of care and continuous care by same therapists throughout the cycle of outpatient and inpatient care.

Resumen: **Luego de una descripción de tres casos dramáticos de pacientes psiquiátricos con necesidades especiales, este artículo hace hincapié sobre el difícil acceso a los servicios de salud mental en Puerto Rico y la creación de un programa de cuidado extendido. Le sigue a una perspectiva histórica sobre este movimiento a nivel nacional, la descripción de los factores esenciales que culminan en el éxito de este programa. El artículo termina con grandes expectativas sobre el futuro de este movimiento en la psiquiatría.**

References:

1. **Guernaccia, Peter J. et al:** A Critical Review of Epidemiological Studies of Puerto Rican Mental Health, Am J. Psychiatry, 147:11, November 1990.
2. **Martinez, Ruth et al.** Utilización de los servicios de salud en Puerto Rico por Personas con Trastornos Mentales. Puerto Rico Health Sciences Journal, UPR School of Public Health, San Juan Puerto Rico, April 1991.
3. **Roberto Navarro Ayala et al v.** Hernández Colón et al, Civil No. 74-1301 (HL)
4. **Carlos Morales Feliciano et al v.** Hernández Colón et al, Civil No. 79-4 (PG).
5. Community-Based Mental Health for the Seriously Mentally Ill Adults of the Commonwealth of Puerto Rico, Revised Plan, September 1991, Department of Health, Assistant Secretariat for Mental Health, page 20-22.
6. **Talmon, Moshe.** Single-Session Therapy: Maximizing the Effect of the First (and Often Only) Therapeutic Encounter. Jossey Bass Publishers, San Francisco 1990.
7. **Cohen, NL (ed.):** Psychiatry takes to the Streets, New York, Guildford Press, 1990.
8. **Marcos, LR et al:** Psychiatry takes to the Streets: The New York City Initiative for the Homeless Mentally Ill, Am J Psychiatry 147:11, November 1990.
9. **Koshes, CPT RJ.** Psychiatric Care of the Homeless Mentally Ill: An Opportunity for Military Psychiatry Training, Military Medicine 156, March 1991.
10. **Stein, LI, Test MA:** Alternative to mental hospital treatment, I: conceptual model, treatment program and clinical evaluation. Archives of General Psychiatry 37:392-397, 1980.
11. **Stein, LI:** Comments by Leonard Stein to four papers on the Madison Model. Hospital and Community Psychiatry 41:6, June 1990.
12. **Rafael Rodríguez Santiago, M.D.** Professor of Psychiatry, University of Puerto Rico School of Medicine, verbal communication, May, 1991.

Tricuspid Valve Endocarditis: Case Report and Review of the Literature

Octavio Cosme, M.D.
Michael Cook, D.O.
Dennis A. Bloomfield, M.D., FACC

Summary: **Tricuspid valve endocarditis (TVE) is a significant medical problem which all primary care physicians should be able to manage. We present two typical cases of TVE and review its treatment. Emphasis is placed on early recognition in order to decrease the mortality of patients with this disease.**

Introduction:

Infective endocarditis of the tricuspid valve commonly occurs in intravenous drug users. The increasing number of intravenous drug users consequently has made this disease an important medical problem. We present two cases of tricuspid valve endocarditis and its clinical presentation and management. All primary care physicians should be able to recognize this disease and its associated complications.

Case Report #1

A thirty-eight year old male presented with a five-day history of fever, chills, arthralgia, but no rash, shortness of breath, cough, dysuria nor headache. Two days previously, the patient became so weak that he could not even go to the bathroom without assistance. On the day of admission, the patient's temperature was 104.7°F, the pulse was regular at a rate of 124 beats/min. Blood pressure of 120/70 mmHg and respirations of ll/min. The past medical history was significant for intravenous drug use, alcohol abuse and Hepatitis B. He appeared in moderate distress. There were needle marks on the forearms. The heart point of maximum impulse was the the 4th intercostal space in the midclavicular line. The heart sounds were diminished and a systolic murmur II/VI was present over the left sternal border, increasing with inspiration and was associated with a large V wave. The lungs were clear on auscultation and the central nervous system was normal.

The WBC was 11.7 X 10^3 cells/MM^3 with 95% polys, the chest x-ray showed no infiltrates or pleural effussion and the electrolytes were normal. EKG showed sinus tachycardia. An echocardiogram demonstrated a small tricuspid valve vegetation. The patient was started on intravenous Vancomycin and Gentamycin, after blood cultures were obtained. The next day, blood cultures grew **S. aureus**, sensitive to Vancomycln, Gentamycin and Nafcillin. The antibiotic was changed to Nafcillin. One week after, the patient developed dyspnea and the physical exam revealed crackles in the right lower lobe field. The chest x-ray disclosed a right lower lobe infiltrate with pneumatoceles and a small right pleural effusion. The fever was recorded again as 104°F. Repeat CBC and differential showed: WBC of 24 X10^3, granulocytes 75% and bands 25/MM^3. A right thoracentesis was performed and **S. aureus** was cultured from the pleural fluid. During the following days, the chest x-ray revealed some resolution of the right pleural effusion and clinically the dyspnea and fever improved as well. By day fifteen, the patient was afebrile with no dyspnea and repeat blood cultures were sterile. The leukocytosis resolved and the right pleural effusion improved. Repeat echocardiogram disclosed a small vegetation in the right atrium in conjunction with the tricuspid valve leaflet with mild to moderate mitral regurgitation and tricuspid regurgitation. By day twenty, the patient was discharged to his home on Dicloxacillin 500 mg p.o. every six hours for two weeks with followup to the Cardiology Clinic.

Case Report #2:

A thirty-seven year old male presented to the emergency room with complaints of fever and progressive shortness of breath. These symptoms were originally well tolerated and not associated with chest pain, nausea, vomiting nor diaphoresis. While in the emergency room, the patient's respiratory status rapidly deteriorated, requiring immediate intubation. The past medical history was significant for

Affiliation: Department of Medicine, St. Vincent's Medical Center of Richmond, A major teaching Affiliate of New York Medical College
Corresponding Author: Octavio Cosme, M.D., Department of Medicine, St. Vincent's Medical Center of Richmond 355 Bard Avenue Staten Island, New York 10310 – Tel.: (718) 876-2418 Fax: (718) 876-3714

intravenous drug use for twenty years and Hepatitis B. On admission, his temperature was 102°F, regular pulse at 150 beats/min, respirations of 40/min and blood pressure of 100/50 mmHg. Physical examination revealed the patient to be acutely ill and diaphoretic with multiple needle marks over the forearms. He had a grade II/VI systolic murmur over the left sternal border, more pronounced on inspiration in association with a large V wave. Auscultation of the lungs revealed bilateral ronchi. Neurologically, the patient was obtunded. The WBC was 38,600 cells/mm³ with 98% granulocytes and 45 bands. On 60% $FI0_2$ the arterial blood has showed a ph=7.28, P_aCO_2=47.8, P_a0_2=70.2, HCO3 = 24 and oxygen saturation of 50.9%. The BUN was 96 mg/L's, creatinine of 2.4mg/L. The serum electrolytes were normal. The chest x-ray showed bilateral infiltrates with pneumatoceles. The EKG revealed sinus tachycardia. An echocardiogram demonstrated a large tricuspid vegetation with doppler disclosing moderate tricuspid regurgitation. Due to these findings, the patient was started on Gentamycin and Vancomycin once the blood cultures were obtained.

During the first day of admission, the patient had Swan-Ganz catheter placed showing a large V wave, systemic vascular resistance (SVR) of 700 Dynes/sec and a cardiac output of 2.5L/min. On the second hospital day, the blood cultures grew **S. Aureus** which was sensitive to Gentamycin and Vancoymcin. Over the next day, the patient was treated for septic shock secondary to tricuspid valve endocarditis without success. The patient never regained consciousness. A CT scan of the head revealed a left frontal lesion consistent with a brain abcess. The patient's clinical condition deteriorated and he expired due to refractory septic shock, despite agressive medical management and before surgical intervention could be attempted.

Discussion:

Tricuspid valve endocarditis (TVE) commonly affects intravenous drug users (IVDU) who do not have previous heart disease. Among non-drug users, normal valves are involved in 30% - 60% of cases (2). **S. Aureus** is the most common organism affecting IVDU. Intravenous drug users may damage the tricuspid valve due to continuous noxious effects of injected material interacting with surface endothelium (1). Some studies have suggested a relationship between repetitive noxious effects of intravenous drug particles and the predisposition to TVE (1). Nevertheless, the exact pathogenesis is still unclear, but rather a set of factors in combination account for its pathogenesis (1,2,3,10,11). TVE is mainly manifested by pleuropulmonary symptoms rather than congestive heart failure (1,2,10,11). Myalgias and back pain may be the presenting symptoms and, hence, obscure the diagnosis of TVE (2). Also, although many IVDU with TVE presents with mild illness, a significant number will present very ill, probably due to dislodgement of vegetative material to the lung, brain, liver, spleen, kidneys and/or bone, (1,8,10,11). Cardiac manifestations include a holosystolic murmur which increases with inspiration over the left sternal border. Large V waves and rapid Y descent are identified. Pneumonia due to **S. aureus** embolus from TVE, presents as abrupt onset with chills, high fever, progressive dyspnea, cyanosis cough and pleural pain. On exam, the breath sounds are diminished, rhonchi are heard and dullness may be elicited on percussion due to the common occurrence of pleural effusions (2). Confusion, abdominal and bone pain can be present as well, due to embolization to brain, bone, liver or spleen. Nevertheless, signs and symptoms, like audible murmurs and peripheral stigmata of endocarditis are less common than in non-drug users (2).

The diagnosis of TVE is generally not difficult. First history and physical examination, as previously described, can direct the clinician's thinking towards this entity. In addition, combined M-mode and two dimensional echocardiography, will detect a vegetation in approximately 80% - 100% of TVE patients (1,5,10,11). For the diagnosis of TVE, either two major criteria or one major criteria and three of the four minor criteria must be present. Major criteria includes: Pyrexia and TVE demonstrated by echocardiogram (1). Minor criteria includes: septic pulmonary emboli, murmur compatible with TVE, absence of systemic symboli and multiple temporaly spaced positive blood cultures (1).

Treatment:

TVE, in contrast to the left sided presentation, is an overall benign disease that frequently may be cured with two weeks of intravenous antibiotic therapy (8). In general, a penicillinase resistant agent like Nafcillin (1.5 gm every 4 hours) and Oxacillin (2.0 gm. every 4 hours) should be used (2).

In addition, Gentamicin (1 mg/kg every 8 hours, adjusted for renal function) is frequently added for the first 48-72 hours, because the synergistic effect against **S.aureus** and the faster sterilization of the bloodstream and the tendency for patients to defevervesce more rapidly (2). Some investigators have advocated for an outpatient treatment with Dicloxacillin 500 mg p.o. every 6 hours once the patient becomes asymptomatic and blood cultures are sterile after 2-4 weeks of intravenous antibiotic therapy (12).

The major management problem in patients with TVE is when and if they require surgical treatment. In general, severe congestive heart failure and persistent sepsis are the two major indications for surgery (1,10,11). A large vegetation in TVE circulation. Nevertheless, if the emboli is sterile, the lung may not suffer permanent damage, therefore, recurrent embolization is not a definite surgical indication, per se (1,4). Also, right sided heart failure secondary to tricuspid valve insufficiency, manifested only by elevated venous pressures, passive hepatic congestion

and pedal edema, does not justify surgery (8). If surgery is to be considered, there are three possible options: (1) valve sparing debridement, (2) valvulectomy without prosthetic replacement and (3) valvulectomy with prosthetic replacement (1,8,10,11). Valve sparing debridement is'limited to cases in which a small vegetation is present with mild or no damage. In some series the survival rate for patients treated with valvulectomy without prosthetic replacement has been reported as up to 63% in 15 years of follow up, therefore, because of this experience, many investigators believe that this modality is the method of choice for patients with intractable infective TVE (1). Resumption of drug use in patients with history of TVE raises the question of the insertion of a prosthetic valve to prevent the development of right sided failure, since the presence of an artificial valve increases the opportunities of further endocarditis.

Prognosis:

TVE carries on overall mortality of 2% - 10% (2). This figure is dependent upon the characteristics of the host, intractability of the infection by medical treatment and, if surgery is performed, by the development of right sided heart failure in up to 30% of patients treated with valvulectomy without prosthetic replacement even though their symptoms are well tolerated in patients with sedentary life styles but not when performing minimal exercise, thus requiring prosthesis placement in up to 20% of patients originally undergoing surgery without valve replacement (1,2).

Summary:

TVE is a disease presented mainly in intravenous drug users. This condition usually has an excellent response to medical treatment and, hence, a fairly good prognosis. Persistent sepsis and intractable congestive heart failure are the major indications for surgery in up to 25% of the patients. If required, valvulectomy without prosthetic replacement is the surgical method of choice. This method may carry up to 30% rate development of congestive heart failure, which is well tolerated by sedentary lifestyle but not with exertion, hence, requiring future prosthesis placement in up to 20% of the patients after the original surgery is performed.

The patients presented in this article represent both ends of the spectrum of this disease. One of them was cured with medical therapy while the other had a rapidly deteriorating process. Early recognition at the primary care level could help in early diagnosis which would allow agressive medical management and more rapid surgical evaluation when indicated and therefore, decreasing mortality.

Resumen: **La endocarditis de la válvula tricúspide, es una entidad que se presenta usualmente en personas que usan drogas intravenosas. Esta condición generalmente responde muy bien al tratamiento médico y por lo tanto, conlleva un buen prognóstico. Sepsis persistente al igual que fallo cardíaco congestivo son las dos mayores indicaciones para el tratamiento quirúrgico en por lo menos 25% de estos pacientes. Si se requiere, la valvulectomía sin prostesis, es el método preferido. Este método conlleva un 30% de posibilidad de desarrollar fallo cardíaco congestivo, que generalmente es bien tolerado por un estilo de vida sedentaria pero no con ejercicio, por lo tanto, requiriendo la implantación futura de una prostesis en 20% de los pacientes que originalmente recibieron tratamiento quirúrgico.**

Los pacientes presentados en este artículo, representan dos puntos opuestos en el espectro de esta enfermedad el primero fue curado con terapia médica mientras que el segundo deterioró rápidamente. El reconocimiento temprano de esta entidad a nivel de médico primario pudiese ayudar en el diagnóstico temprano que permitiría terapia médica agresiva e intervención quirúrgica rápida, cuando estuviese indicado, y por lo tanto la mortalidad pudiese reducirse.

References:

(1) **Chang, Pingkvan, Ogelby, David, Segal, Boonard.** Tricuspid Valve Endocarditis. American Heart Journal, 1988, 117, 1140-45.

(2) **Kaye, Donald.** Infective Endocarditis. Harrison's Principles of Internal Medicine, 1988, 1212 ed, 508-12.

(3) **Spachman, Allen F, Eddy, A.C., Cohen D, Otto C.M, Pearlman, A.S.** Tricuspid Valve Repair for Tricuspid Valve Endocarditis: Tricuspid Valve "Recyclingn. Annals of Thoracis Surgery (JC:683) 51(4): 593-8, 1991 Apr.

(4) **McGrath L.B, Gonzalez-Lavin L, Bailey B.M, Grunkemeier G.L, Fernandez J, Laub C.W.** Tricuspid Valve Operations in 530 Patients. Twenty-Five Year Assessment of Early and Late Phase Events. Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery (JC:k9J) 99(1): 124-33, 1990 Jan.

(5) **Manolis A.S, Melita H.** Echocardiographic & Clinical Correlates in Drug Addicts with Infective Endocarditis. Implications of Vegetation Size. Archives of Internal Medicine (JC:7fs) 148(11): 2461-5, 1988 Nov.

(6) **Bayer A.S, Blomquist I.K, Bello E, Chiu C.Y, Ward J.I, Ginzton L.E.** Tricuspid Valve Endocarditis due to Staphylococcus Aureus. Correlation of Two Dimensional Echocardiography with Clinical Outcome. Chest (JC;dlc) 93(2): 247-53, 1988 Feb.

(7) **Shapiro, Shelley M, Bayer Arnold S.** Transesophageal & Doppler Echocardiography in the Diagnosis and Management of Infective Endocarditis. Chest 1991; 100: 1125-30.

(8) **DiNubile M.** Surgery for Addiction-related Tricuspid Valve Endocarditis: Caveat Emptor. American Journal of Medicine (JC:3JV) 82(4): 811-13, 1987 Apr.

(9) **Hurst J, Willis.** Approximate Frequency of Anatomical Location of Vegetations in Subacute & Acute Bacterial Endocarditis & Endocarditis Associated with Intravenous Drug Use. Atlas of the Heart, Table 9.4, 1988, 9.3 - 9.4.

(10) **Hurst J, Willis.** Infective Endocarditis. The Heart, 7th ed., 1990; 1237-52.

(11) **Weinstein Louis.** Infective Endocarditis. Braunwald Heart 3rd ed., 1988; 1093-1128.

(12) **Barker L, Randol.** Infective Endocarditis. Principles of Ambulatory Medicine 3rd ed., 1991, 347-49.

El Problema de la Minusvalidez en Latinoamérica*

Herman J. Flax, M.D., F.A.C.P.+

Resumen: **Se desconoce la cantidad de minusválidos que viven en Latinoamérica. Al menos 10% de su creciente población padecerá de algún tipo de incapacidad para el año 2000. El impacto de la crisis económica actual sobre la salud y el cuidado de la salud en Latinoamérica y el Caribe ha sido devastador. Ello aún más para la medicina de rehabilitación, porque la rehabilitación médica nunca ha tenido prioridad en los sistemas de salud de los países de América. No obstante, mucho puede hacerse para aliviar las dificultades de las personas minusválidas y se han hecho sugerencias al respecto. No debe identificarse a las personas minusválidas por sus impedimentos, sino como seres humanos, o permanecerán incapacitados para siempre.**

Aunque existen más de 100 estudios sobre la incidencia y frecuencia de la minusvalidez en los países en desarrollo,(1) hay disponibles muy pocos estudios referentes a Latinoamérica. Además, no es posible comparar los resultados de los pocos estudios completos que existen porque se utilizaron métodos distintos para recopilar la data. No obstante, se estima que del 7 al 10% de la población en los países en desarrollo es minusválida. Para fines de comparación, investigaciones en países altamente industrializados indican que alrededor del 10 por ciento de sus poblaciones es minusválida. Según Amate,(2) estudios epidemiológicos, realizados para analizar la morbosidad de enfermedades particulares, no consideran las consecuencias de éstas en cuanto a impedimientos o incapacidades. Ella estima que entre el 5% y el 7% de la población latinoamericana padece de algún tipo de incapacidad y que esta proporción va en aumento.

Acton (3) cree que la incidencia de minusvalidez en Latinoamérica es, o pronto alcanzará, el 15%. Acton estima conservadoramente que en Latinoamérica hay más de 60 millones de seres humanos con incapacidades significativas. Esto es como si todos habitantes de la República Dominicana, Haití, Honduras, El Salvador, Nicaragua, Perú y Ecuador fuesen minusválidos. De sostenerse las predicciones actuales sobre el crecimiento poblacional, para el año 2000 habrá más de 85 millones de minusválidos en Latinoamérica. Esta es una cantidad alarmante de personas, cada una con familia,cada una con aspiraciones, cada una con una visión de cómo quisiera vivir la vida.

Las estadísticas no nos dicen cuántos de estos minusválidos son educables. Tampoco mencionan el gran desperdicio de talento perdido cuando a estos millones se les niega la oportunidad de rehabilitarse, disponible sólo para unos pocos en sus comunidades. ni tampoco hacen referencia al gasto de tiempo y recursos que los familiares, para auxiliar a parientes minusválidos, le quitan a sus otras ocupaciones. Si consideramos los millones de personas implicadas, el costo total y la pérdida de potencial humano atribuibles a la minusvalidez puede ser un obstáculo importante al crecimiento socioeconómico de estos países.

Por regla general, en países en desarrollo, los niños que nacen con una incapacidad o que la adquieren a temprana edad, mueren antes de los 20 años. De igual manera, los envejecientes no viven mucho luego de incapacitarse. Con el creciente mejoramiento de los servicios de salud en Latinoamérica, pueden evitarse o curarse muchas enfermedades y así aumentan los años de vida. Junto a los años añadidos aumenta la incidencia de enfermedades crónicas, debilitantes y degenerativas, con lo que se multiplica la totalidad de personas minusválidas. El cuidado de los enfermos crónicos y de los ciudadanos incapacitados y minusválidos en un serio problema de salud pública que se agranda con los años aumentando así la carga socioeconómica de la familia y la comunidad.

La rehabilitación requiere un programa médico costoso que muy pocos países latinoamericanos están dispuestos a afrontar, y mucho menos, a asumir la responsabilidad de organizar y mantener centros de rehabilitación. Solamente cuatro de los 35 países en la

---

**Preparada para la "Western Hemispheric Conference on Persons with Disabilities, Marzo 14-18, 1993, Washington, D.C.*

+Attending, PM&RS, Department of Veterans Affairs Medical Center, 50 Irving Street, N.W., Washington, D.C. 20422. Formerly, Chief RMS, VAMC, San Juan, Puerto Rico and Professor PM&R, University of Puerto Rico School of Medicine.

región latinoamericana incluyen actividades de rehabilitación en sus programas de cooperación con la Organización Pan Americana de la Salud (OPS).[2] En esta región, con la posible excepción de Bolivia, el desembolso de fondos públicos para fines de rehabilitación no muestra un cambio significativo o muestra un cambio mixto, y Perú y Brazil muestran una disminución en este renglón.[4] En lo queconcierne a la rehabilitación médica, no existe una política nacional y sí una aparente ignorancia de las necesidades reales de las personas a quienes se les prestan servicios. Desgraciadamente, la fatiga económica de todos estos países no sólo se manifiesta por la falta de programas de rehabilitación médica, sino en todos los servicios públicos. De todas las prioridades, el cuidado de niños y adultos impedidos, incapacitados y minusválidos está al final de la lista.

OPS estima que sólo el 2% de la población que necesita rehabilitación la recibe realmente. El costo de la rehabilitación es alto, y el acceso a ella, por lo general, se limita a pequeños grupos privilegiados en las poblaciones urbanas. Países como México, que tienen fuertes programas de seguridad social, han organizado centros dinámicos para cuidar del obrero y de su familia. Otros países, como Venezuela, han instituido programas de rehabilitación ubicados en las comunidades (Community-Based Rehabilitation Programs - "CBR") y auspiciados por la Organización Mundial de la Salud para llegar hasta las áreas rurales más apartadas. Aunque la filosofía detrás del programa de rehabilitación ubicado en la comunidad tiene sentido, se informan pocos resultados a excepción de un aumento en la integración social del minusválido.

Musgrove[5] ha escrito sobre el efecto que tiene la crisis económica en la salud y el cuidado de la salud en Latinoamérica. Durante la década de los 80, la deuda externa y la recesión económica precipitaron dramáticas crisis socioeconómicas a través de Latinoamérica. Empleó data del Banco Interamericano para demostrar que en casi todos los países disminuyó el ingreso, y en algunos considerablemente. Cuando existen condiciones económicas adversas, baja el nivel de vida y aumenta la pobreza, no sólo debido a la reducción en los ingresos sino también por reducción del salario real, o la disminución del dinero para el comercio. Decimos que todo cuesta más. Esto le aumenta la carga a los servicios públicos porque la familia no puede pagar por cuidado médico o por medicinas. La pobreza no sólo acarrea epidemias con un aumento en la mortalidad infantil, sino también desnutrición severa e incremento en problemas de bienestar público. Al disminuir los presupuestos para la salud, hay menos dinero para el cuidado de pacientes y los minusválidos son los más que sufren, porque es notorio que en Latinoamérica la Medicina de Rehabilitación recibe la partida más pequeña de los fondos destinados a la salud pública.

La pobreza y la minusvalidez forman una combinación espantosa que le impone una carga aplastante a la familia. Cuando no hay suficiente comida, el minusválido es el último en comer. Cuando no hay suficiente dinero para comprarle ropa a todos los miembros de la familia, el minusválido viste harapos. El niño minusválido no asiste a la escuela; el adulto minusválido se le aparta a rincones oscuros de la casa y se olvida. Verdaderamente, "se le niega al niño minusválido la oportunidad de mejor alimentación, de instrucción, de cuidado médico, de estímulo social e intelectual, aún cuando estos beneficios se hacen disponibles para sus hermanas."[3] La minusvalidez se convierte en un estigma y la comunidad tiende a excluir tanto a la persona afectada como a su familia.

Soluciones:

1. Una manera de obtener información sobre la cantidad de personas minusválidas es contarlas durante la toma de un censo. Sólo requiere añadir al formato del censo un cuestionario sencillo.
2. Debe difundirse en la comunidad más información sobre la minusvalidez, sus causas y sus consecuencias. Aún con escasos recursos, mucho puede hacerse para mejorar la difícil situación del minusválido. Hay que sacar el minusválido del cuarto de atrás y permitirle ocupar su justo lugar en la familia y la comunidad. Esto sólo puede lograrse cuando pueda eliminarse la información equivocada, la superstición, el miedo y, sobre todo, el prejuicio. Todavía persisten ideas tergiversadas sobre la minusvalidez y éstas impiden que los problemas generales se resuelvan. Es necesario cambiar las ideas de segregación social, las actitudes negativas y el comportamiento discriminador contra personas con impedimentos antes de que éstas puedan incorporarse a la corriente principal de la sociedad. Esta tarea nos toca a nosotros, los ciudadanos fuertes y sanos.
3. Nunca habrá suficiente dinero para cubrir todas las necesidades de salud de las comunidades. No obstante, debe haber una cantidad proporcionada para medicina preventiva, para vacunas inmunizantes contra enfermedades incapacitantes. El costo de vacunar a un niño contra poliomielitis es infinitesimal comparado al costo del tratamiento de la parálisis resultante y de integrar esta persona a su comunidad.
4. Deben organizarse en las comunidades programas que ofrezcan tratamiento para prevenir que un daño sencillo se convierta en un impedimento o

en una incapacidad. Esta es la gran ventaja de los Programas de Rehabilitación Ubicados en la Comunidad ("CBR"). No sólo proveen alguna terapia sino que reintegran al minusválido al círculo familiar.

5. Debe también reintegrarse a estos individuos al ambiente socioeconómico de la familia y la comunidad. Deben proveerse programas para instruir a aquellos que son educables: a los niños en escuelas o en sus hogares, a los adultos en empeños vocacionales, y a los envejecientes en ser autosuficientes. Talleres protegidos y programas en el hogar pueden proveerle una subsistencia adecuada a artesanos talentosos. Debemos descubrir y aprovechar sus destrezas. Una vez rehabilitados, ya no son una carga ni para sus familias ni para sus países.

6. En Latinoamérica hay escasez de personal diestro en Medicina de Rehabilitación. Un estudio hecho en 1986[6] reveló que 13 países, además de Puerto Rico, cuentan con facilidades para adiestrar personal en Medicina Física y Rehabilitación. Todos ofrecen residencias en medicina de rehabilitación y tienen escuelas de terapia física y terapia ocupacional; 13 otorgan grados en trabajo social y sicología; 9 en terapia del habla y 8 en audiología; 6 ofrecen entrenamiento en prótesis y ortosis; 3 adiestran a kinesiólogos; 3 ofrecen cursos en enfermería de rehabilitación; y 2 en consejería vocacional. Ni un solo país informó adiestrar maestros para niños excepcionales. No me parece que esta situación haya cambiado en años siguientes, y ello destaca la baja prioridad que en Latinoamérica se le da al adiestramiento de personal en medicina de rehabilitación.

   Adiestrar personal es más importante que construir centros. El ladrillo y la argamasa no rehabilitan a personas minusválidas. Las universidades deben comprometerse a ofrecer cursos en adiestramientos. Un ejemplo típico ha sido los esfuerzos unidos del "Patronato Cibao Pro Rehabilitación de Inválidos", una organización filantrópica privada, la "Universidad Católica Madre y Maestra" y la "Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social" en Santiago, República Dominicana, para adiestrar fisiatras y terapistas utilizando las facilidades del Hospital Universitario José M. Cabral y Báez. El Patronato administra y paga los gastos del centro de rehabilitación en el Hospital Universitario; la Universidad Católica provee el personal docente y los salones; y el gobierno dominicano suple el hospital y paga el sueldo de los residentes. Hay dos programas tales en la República Dominicana, uno en Santiago y otro en Santo Domingo. Estos dos centros y sus treinta y pico de clínicas satélites cuidan de las necesidades de rehabilitación en esa nación.

7. Las facultades médicas de la mayoría de las universidades en Latinoamérica no aceptan la Medicina de Rehabilitación como especialidad bonafide, por lo cual es muy poco lo que se le enseña al estudiante de medicina respecto al cuidado del minusválido. La mayoría de los hospitales universitarios no ofrecen residencias en Medicina Física y Rehabilitación. La mayor parte de los programas de residencia se encuentran en los hospitales del gobierno bajo programas de seguridad social que ofrecen tratamientos a trabajadores minusválidos y a sus familiares. Un ejemplo excelente de este programa se encuentra en el Centro de Medicina Física y Rehabilitación en el "Instituto Mexicano del Seguro Social", Distrito Norte, bajo la capaz dirección de los doctores Juan M. Guzmán González y Jorge Hernández Wence. A excepción de Brasil, ningún país informó un programa de residencia en un hospital privado o en un hospital que no fuese del gobierno.

   A las profesiones aliadas a la medicina les va mejor, ya que, con excepciones contadas, todas son cursos universitarios donde se otorgan grados profesionales. Es cierto que los fondos para estos estudios son limitados, pero, por otro lado, hay una gran cantidad de personas minusválidas, y todo país debe asumir alguna responsabilidad según su condición socioeconómica. Es de suma importancia adiestrar personal que pueda proveerles terapia e instrucción a familias con el propósito de cuidar de esa inmensa masa de indigentes minusválidos.

8. Programas de Rehabilitación Ubicados en la Comunidad son importantes, no sólo por los procedimientos de rehabilitación que realizan, sino también porque obligan a la familia y a la comunidad a reconocer y aceptar a personas con incapacidades y a asumir la responsabilidad de rehabilitarlas. Eso cambia las actitudes de los miembros del grupo familiar y de la comunidad, y les enseña que las personas con incapacidades tienen los mismos derechos que los sanos y fuertes. La cuestión no es si el programa ofrecido es o no adecuado; la mayor parte de los peritos concuerdan que dista mucho de ser ideal. El punto es que ésta es una manera excelente de difundir información sobre los minusválidos en los distritos pobres y distantes de la nación. Lo que hace falta es interesar a todos los gobiernos para que utilicen este sistema en sus programas de salud pública.

9. "Es usual que las personas minusválidas no tengan ni voz ni voto en lo que respecta su propio bienestar, ni influyan en las políticas y los servicios que hacia ellos se dirigen."[1] Los pobres siempre han sido seguidores y nunca líderes. Esto ciertamente puede cambiar mediante la organización de grupos, llámesele políticos si se quiere, que por la mera cantidad de sus miembros puedan influir en gobiernos democráticos. Al igual que existen sociedades profesionales y organizaciones sociales, los minusválidos pueden crear clubes. AMLAR es una sociedad Latinoamericana de médicos que se interesan por la Medicina de Rehabilitación; GLARP es un grupo latinoamericanos de personas profesionales interesadas en políticas de rehabilitación. LIONS es un club social que tiene el cuidado de personas con defectos en la visión como razón fundamental de su existencia; el club ROTARIO se organizó primordialmente para cuidar de niños minusválidos. Existen otras agencias cívicas no gubernamentales que se han unido para cabildear por los derechos de los minusválidos en sus respectivos países. Estas organizaciones nacionales se han unido a sociedades internacionales, tales como la "International Rehabilitation Medicine Association" (IRMA) y "Rehabilitation International" para aprender de sus respectivas experiencias. Rehabilitación Internacional difundió a través del mundo el "Charter for the 80's" que trata sobre políticas y prioridades en la prevención de incapacidad y en la rehabilitación. Lo usual es que una agencia no gubernamental estimule al gobierno a hacer la tarea. A largo plazo, todo lo que hace falta es unir a los propios incapacitados y minusválidos y traerlos a las urnas electorales para que voten por el candidato que abogue por sus derechos.

Summary: **No one knows the number of disabled persons in Latin America. At least 10 per cent of the ever-growing population will be disabled in some form by the year 2,000. The impact of the present economic crisis on health and health care in Latin America and the Caribbean has been devastating. More so for rehabilitation medicine, because medical rehabilitation has always had a low priority in the health systems of the Americas. However, much can be done to alleviate the plight of disabled persons, and suggestions have been offered in this respect. Persons should not be identified by their disabilities but as a person, or they will remain permanently disabled.**

Referencias:

1. **Helander, E.** Principles of CBR. Disabled Persons Bulletin. United Nations Office at Vienna, Centre for Social Development and Humanitarian Affairs, 1989; 1:8-14.
2. **Amate, EA.** Regional Adviser, Health of the Disabled. Adult Health Progam Pan American health Organization (PAHO). Personal Communication, June 1990.
3. **Acton, N.** Disability in the Americas. Rehabilitation World (Rehabilitation International Publication), 1983; 7:33-5 and 34.
4. **Williamson, J.** Latin American adjustment: How mouch has happened? Washington Institute for International Economics, 1989.
5. **Musgrove, P.** The impact of the economic crisis on health and health care in Latin America and the caribbean. WHO Chronicle, 1986; 40: 152-157.
6. **Flax, HJ.** Opportunities for training of rehabilitation personnel in Latin America. Am J Phys Med, 1987; 66: 244-248.

Ureterocolic Fistula Associated With Obstructive Ureterolithiasis

Jorge L. Rivera Herrera, M. D.
José A. Nieves Ortega, M.D. , Luis Viera Cabán, M.D.

Summary: **A case report of a 68 y/o female with an ureterocolic fistula between the left upper third ureteral segment and splenocolonic fiexure associated with obstructive ureterolithiasis is presented.**

Introduction:

The reports ot ureterocolic fistulas in the literature are uncommon.(1) Tuberculosis, ureteral stones with associated obstruction and pyelonephritis, trauma, neoplasms ot the colon, inflamatory bowel disease and surgical complications have been implicated in the formation of these urinary fistulas.[2] Pneumaturia, watery diarrhea and fecaluria are common findings suggestive of the presence of an ureterocolic fistula.[3] Anemia, fever and abdominal pain had also been described in these patients. The diagnosis is usually made on the basis of a retrograde pyelogram.[3] We present a patient with an ureterocoiic fistula associated with obstructive ureterolithiasis and upper urinary tract infections.

Case report:

A 68 y/o female with NIDDM controlled with diet, presented with fever, chills, vomiting and abdominal pain for three weeks. Weight loss, diarrhea general malaise, and decreased voiding frequency were also noted. The patient had history of recurrent upper urinary tract infections treated with intravenous and oral antibiotics. Not known diverticulitis, colon cancer, nephrolithiasis referred. No history of melena, pneumaturia, fecaluria or hematocheczia was mentioned.

Physical examination showed a chronically ill, waisted patient presenting with fever. She was hemodynamically stable. Diffuse abdominal tenderness was found, but no rebound tenderness and no masses. Positive bilateral costovertebral tenderness was elicited upon back percussion. White blood count was 14,000 with shift to the left. Hct-27%. Urine analysis showed marked pyuria. In urine culture grew E.coli. Serum creatinine was 6.3 mg/dl and BUN 89.

KUB was poorly penetrated. An abdominal sonogram showed right kidney hydro and pyonephrosis and an atrophic left renal unit.



FIG. 1 – Abdominal CTscan without contrast showing a right hydropyelonephritic kidney and a left atrophic renal unit.

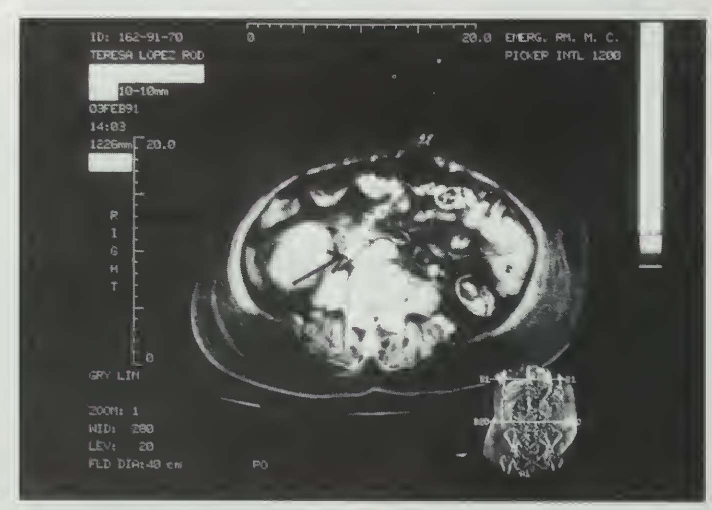


FIG. 2 – Abdominal CTscan without contrast. Arrows indicate the presence of bilateral ureterolithiasis.

Department of Surgery, Urology Section University of Puerto Rico School of Medicine

Abdominal CTscan without contrast confirmed the sonographical findings fig.l) and also revealed the presence of bilateral distal third ureterolithiasis.(fig.2)

The patient was started on IV antibiotics and bilateral percutaneous nephrostomies were positioned. Serum creatinine decreased to 1.9 mg/dl and WBC count turned normal.



FIG. 3 – Left retrograde pyelogram. Arrow demostrates the communication between the left upper third ureteral segment and the large bowel.

Bilateral retrograde pyelograms confirmed the ureteral obstruction at the left lumbar area and clearly demostrated the left ureterocolic fistula.(fig.3) A barium enema delineated the coloureteral communication and the rest of the examination was normal.(fig 4)

The left nephrostomy was accidentaly removed while been in the hospital. Surgical exploration was offered, but the patient refused it against medical advice. At home, the right nephrostomy was dislodged and the patient came to the emergency room with sepsis. The patient was treated with IV antibiotics and a right percutaneous drainage was inserted. After improval of the medical condition the patient was scheduled for surgery.



FIG. 4 – Barium enema. Arrow shows the ureterocolonic fistula. Right nephrostomy tube is also seen. Rest of the study is normal.

A left nephrectomy, left hemicolectomy with primary anastomosis and right ureterolithotomy with ureteral catheter insertion were performed.

The post operative course was characterized by prolonged mechanical ventilation, anemia and sepsis. The patient's status deteriorated and was started on inotropics and invasive hemodynamics measures. Clinical picture was complicated with severe cardiogenic shock. The patient died a few days later.

Comments:

Ureterocolic fistulas are unusually informed.[1] Fecaluria, pneumaturia, diarrheas and a history of recurrent upper urinary tract infections suggest the presence of an urinary enteric communication.[5] Our patient referred diarrheas and recurrent upper urinary tract infections as part of the presenting symptoms.

The etiology of our patient's spontaneous ureterocolic fistula must probably was due to pyonephrosis and to chronic pyelonephritis secondary to long term ureteral stone obstruction. Schwartz et al[4], state that the formation of a fistula could provided

a way of drainage of the associated abcess resulting in at least temporary resolution of an acute infection.

The diagnosis is suggested by a barium enema and IVP; but a retrograde pyelogram best establishes this communication.[2]

Treatment consists of an excision of the fistulous tract, removal of the affected kidney and ureter, resection of the involved colonic segment and primary closure of the remaining intestinal terminals; in the good surgical risk patients.[1] Mortality rates are approximately 10% in the critically ill patients.[6] In the latter group, Mallet et al,[6] found that percutaneous drainage of the affected renal system decreased the number of nephrectomies and improved fistulous tract healing.

Our patient was taken to the operating room on stable conditions. Surgery was prolonged and difficult. Unfortunately, the patient died after a critical postoperative course. A prolonged percutaneous drainage of the left renal unit and it's communication with the gastrointestinal tract could had been considered an initial treatment on this patient.

We want to thank Dr. Pablo Cardona for his cooperation in this study.

Resumen: **Se informará la presentación clínica de un paciente femenino de 68 años con una fístula uretro cólica entre el segmento uretral proximal izquierdo y la flexura esplénica del colon asociada a ureterolitiasis obstructiva.**

References:

1. **Winter C, Linderholm B, Shiraki I.** Ureterocolic Fistula. The American Journal of Surgery. 1973; 125: 338-342
2. **Noordzij, J. Garibyan H, Kurth K.** Ureterocolic Fistula European Urology. 1991; 19 (1): 85-86
3. **Zabala J, Llarena R, Pertusa C, Arruza A, Lamiquiz A, Ariagui P.** Fístula Renocólica. Archivo Españoles de Urología. 1989; 42(B): 569—573.
4. **Schwartz S, Shires G, Spencer F.** Principles of Surgery, fifth edition. McGrawHill Book Co. 1989. 2132 pps.
5. **Heney N. M, Crooksk K.** Ureterocolic Fistula . British Journal of Urdogy. 1984; 56: 225—226
6. **Mallet P, Pelle-Francoz D, Leclercq L, Demiaux C.** Fistulas of the Upper Urinary Tract: Percutaneous Management. Journal of Urology. 1987; 138: 1382—1385

Problemas Lingüísticos y el Diagnóstico Psico-psiquiátrico en el Paciente Hispano de Estados Unidos.

José R. Rodríguez, MD, MPH, DSc, PhD*
María Cabán, M.A., Ph.D.candidate**

Resumen: **Para que los profesionales de la salud estadounidenses logren realizar juicios clínicos válidos en pacientes hispanos un entendimiento simbólico del lenguaje y un conocimiento básico de los aspectos culturales es necesario. Debe ser considerada la dinámica de sensitividad cultural para realizar un adecuado diagnóstico y manejo clínico. Sin el debido conocimiento sobre las diferentes culturas hispanas diagnósticos incorrectos pueden ser emitidos. Algunos investigadores en el área de salud mental han obtenido resultados conflictivos en torno a cual lenguaje (español o inglés) los pacientes hispanos bilingües presentan mayor psicopatología. Se requiere de mayor investigación en el área para elucidar esta controversia.**

El propósito de este artículo es discutir algunos de los problemas que surgen cuando un paciente carece de la habilidad de expresarse en un idioma que no sea su vernáculo (i.e., Un migrante hispano expresándose en Inglés en los Estados Unidos) y las consecuencias que esto conlleva en el manejo clinico. Mencionaremos también, algunos factores, dentro del área de salud mental, que consideramos importantes para un adecuado manejo de pacientes pertenecientes a la población hispana en los Estados Unidos. Enmarcaremos nuestra discusión enfatizando la dinámica de sensitividad cultural, la cual será explicada según avancemos en nuestra exposición.

Para lograr nuestro propósito comenzaremos transcribiendo a continuación la siguiente conversación veridica ocurrida en un hospital de la región norte del Estado de New York entre una paciente hispana y un médico anglosajón recién graduado. La mujer hispana, migrante de mediana edad, que no domina el idioma inglés, trata de expresarse lo mejor que puede para comunicar sus síntomas al médico que no sabe hablar nada de español. Procedemos a transcribir la conversación en inglés, para que se aprecie totalmente la dinámica de esta interacción; los nombres han sido cambiados para proteger la identidad de los participantes.

Dr. Leftinzon- *"What is the problem, Mrs. González?"*

Mrs. González- *"I have a pain in my back. It feel very bad".*

Dr.- *"When was the first time that you felt the pain?"*
Mrs. González- *"When I was taking a "douche" after I came from work"*

Dr.- *"Let me get this clear, your pain began when you douche!"*

Mrs. González- *"Yes, is always my custom to take a "douche" daily after I return from my work, you known doctor, the heater (it was winter) make me hot but this is the first time I feel such pain in my back, it may be due to the cold weather"*

Dr.- *"I am the one who will establish that. First let me suggest that you do not take a douche daily. Probably is the position in which you are douching".*

Mrs. González- *"What? Do you think so? I always take one "douche" daily and this is the first time that I feel pain in my back."*

Dr.- *"I am not a gynecologist, but if you douche so often, it can cause severe disorders, for instance it can cause some problems with your vaginal flora".*

Mrs. González- *"What?"*

Dr.- *"It does not mater. What is important is that we need to check where the pain is coming from".*

Mrs. González- *"But already the previous doctor that I saw gave me a lot of test including one that is very uncomfortable known as the "pap smear" and he told me I was fine.*

Dr.- *"Maybe your problem is due to stress. I will recommend a psychiatric evaluation."*

Mrs. González- *"What!, I am not crazy! You really don't know nothing! I am leaving".*

---

*Epidemiólogo y Profesor de Psicología Social Transcultural Centro Caribeño de Estudios Postgraduados, San Juan, Puerto Rico
**Becada de los Institutos Nacionales de Salud Mental Hispanic Research Center, Fordham University, Bronx, N.Y.

Esta situación verídica en su totalidad, manifiesta un problema básico de comunicación. El médico no entiende que, a lo que se refiere la Sra. González como "douche", no es una ducha vaginal y sí un común baño de regadera. La paciente hispana traduce en su inglés no diestro, "ducha" como "douche," en vez de "shower", prestándose, pues, a la confusión durante la entrevista clínica.

En 1921 Edwar Sapir, sugiere que aquellas personas que hablan idiomas diferentes, viven en mundos diferentes, argumentando que el lenguaje que hablamos afecta la forma en que percibimos, valorizamos, evaluamos y nos referimos al ambiente social en que interactuamos[1]. Más de cincuenta años de investigación en bilinguismo sobre la influencia que tiene el lenguaje en el desarrollo de la cultura han producido una serie de hallazgos ambivalentes sumamente complejos sobre el efecto que tiene el expresarnos en otro idioma que no sea el vernáculo primario en los procesos perceptuales cognoscitivos y en las actitudes y valores que desarrollamos[2]. Más adelante en este artículo discutiremos algunas de estas investigaciones haciendo énfasis en la población Hispana en los Estados Unidos.

Mientras, debemos establecer que es ampliamente aceptado que el lenguaje que uno habla tiene una tremenda influencia en como la persona discrimina, define, y en términos generales, como nos relacionamos unos con otros durante el proceso de socialización en nuestro ambiente físico-social[3]. No es de extrañar, pues, que la forma de expresión de un paciente pueda influir en cómo el personal médico o de apoyo hospitalario interprete los síntomas, físicos o psicológicos, al realizar el diagnóstico de ese paciente.

La importancia de reconocer que existen variaciones étnicas y culturales en la expresión emocional y sintomatológica es fundamental para un preciso y confiable disgnóstico. Es necesario entender el significado real de lo que el paciente expresa, para de esa forma poder realizar una labor efectiva en el campo diagnóstico-terapéutico.

La interacción que se lleve a cabo entre paciente y clínico en la que existen factores culturales desconocidos o incomprensibles, para ambas partes, puede sin lugar a dudas afectar negativamente tanto la comunicación verbal como no verbal, pudiendo resultar en una evaluación incorrecta de la conducta del paciente por parte de los profesionales de la salud y en una total desconfianza por parte del paciente hacia su clínico. Este problema puede maximizarse cuando este paciente pertenece a un grupo minoritario del cual el médico practicante y/o su personal de apoyo desconoce totalmente su idiosincrasia de acción[4].

En términos generales es reconocido y aceptado por los profesionales de la salud, especialmente médicos que trabajan en ambientes étnicos mixtos, que la cultura de un paciente afecta su expresión de síntomas[5,6]. Estudios transculturales han demostrado que miembros de diferentes grupos étnicos experimentan y expresan dolor de diferente forma[7]. Es, pues, importante el investigar la procedencia cultural del paciente ya que podríamos tener diferencias significativas en como ese paciente manifiesta y expresa sus síntomas. Además es sabio el reconocer y enfatizar a los profesionales de la salud en entrenamiento la importancia de la anterior premisa.

Sin lugar a dudas es fundamental el tener un conocimiento concreto e íntegro de lo que el paciente expresa ya que de esta manera puede el médico y su personal de apoyo realizar una confiable y válida evaluación, un certero diagnóstico y un adecuado tratamiento para, en los casos que sea posible, obtener una más rápida rehabilitación. Lo anterior y haciendo énfasis ya en el tratamiento prescrito, tiene implicaciones serias, pues podemos cometer errores en prescribir éste al no interpretar adecuadamente la sintomatología expuesta por el paciente. El mensaje que se nos comunica y su interpretación correcta, es pues, vital para no caer en serias fallas al identificar nosologicamente una patología.

Lo anterior tiene serias implicaciones cuando hablamos de enfermedad mental, donde muchas veces la manifestación sintomatológica, a la luz de la interpretación del clínico, puede no parecer del todo congruente. Se ha señalado que durante su entrenamiento formal muchos profesionales de la salud, incluyendo médicos, juzgan como relevantes sólo aquellos síntomas con los que han sido expuestos durante su período de entrenamiento y que han, por consiguiente, aprendido a reconocer[8]. Tenemos, pues, que todo síntoma que no sea evaluado como uno importante por el clínico, es muchas veces descartado como uno que no posee significado real. Lo que deseamos señalar en forma de crítica constructiva es que a menudo lo que es considerado como importante o no, aparte del matiz subjetivo del que realiza la evaluación, puede estar enmarcado dentro de una realidad socio-cultural específica que no necesariamente es comprendida, o compartida, por el evaluador y que puede ser pasada por alto.

Podemos argumentar que lo anterior puede deberse, entre otros factores, a la falta de conocimiento de lo que denominaremos factor cultural —las características específicas culturales de un grupo étnico— el cual puede influenciar no sólo la interpretación clínico del evaluador sino además como ese paciente manifiesta una sintomatología clínica. Algunos teóricos argumentan que esta influencia puede ser de tal magnitud, que puede alterar la identificación nosológica que haga el clínico de la entidad patológica (siguiendo los manuales convencionales nosológicos de los cuales se vale uno como guía diagnóstica) pudiendo erróneamente interpretarse como una entidad diferente de la que se encuentra descrita o en el peor de los casos no reconocerse[9]. De hecho, si consideramos que, idealmente, el marco conceptual teórico en la práctica psiquiátrica va dirigido

principalmente a que los síntomas manifestados por el paciente e interpretados por el clínico, se traduzcan en la identificación categórica de una enfermedad, utilizando el sistema nosológico convencional establecido, conocido como El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III-R), podemos lógicamente suponer que de no considerarse el factor cultural puede realizarse una dinámica de identificación y clasificación algo limitada. Más aún, consideramos, desde el punto de vista socio-médico, que de no tomarse el factor cultural en consideración tanto la interpretación sintomatológica como el diagnóstico clínico de un paciente minoritario puede verse afectada negativamente. Esto puede traer como consecuencia desasosiego y confusión al tratar de realizar un manejo terapéutico, que en el peor de los casos puede ser el incorrecto, con todas las consecuencias funestas posteriores. De hecho, sería recomendable (reconociendo que la labor no sería nada fácil) el que futuros manuales nosológicos tuvieran en consideración el factor cultural además de la severidad de la patología.

Sin lugar a dudas, uno de los mayores intereses del profesional que trabaja en el área de salud mental, es pues, el poder comprender a cabalidad a sus clientes para de esta forma poder realizar una adecuada, eficiente y eficaz, intervención. El lograr lo anterior no solo ayuda a establecer una buena empatía sino también prevenir el que los pacientes tengan una alta tasa de deserción de la institución y/o servicio al que asisten a buscar tratamiento u orientación[10].

La existencia de obstáculos, lingüísticos y culturales, ha sido considerado un impedimento sumamente serio para lograr realizar una confiable evaluación psicológica y/o psiquiátrica especialmente en pacientes hispanos en los Estados Unidos[11]. Cabe señalar aquí, que uno de los grupos minoritarios que está creciendo tanto en número como en importancia en los Estados Unidos son los hispanos[12]. Es, pues, lógico el tratar de lograr comprender a esta incipiente población no sólo por las implicaciones en términos de salud pública que puedan surgir de evaluaciones incorrectas sino también porque se requiere que se concientise a los profesionales de la salud para que entiendan que hay que utilizar pruebas que sean válidas y confiables para evaluar a los miembros de las diferentes comunidades hispanas.

No pocas veces se ha argumentado que los resultados de tales evaluaciones pueden no reflejar las habilidades, competencias o características patológicas atribuibles al paciente hispano. De hecho se ha argumentado que para ser evaluados adecuadamente se debe tener en consideración la dinámica de sensitividad cultural[13]. Esta dinámica se refiere a un proceso de integración y concientización en todos los niveles del manejo clínico que es utilizado tanto por el terapista como por el personal de apoyo para el manejo del paciente, teniendo en consideración las diferencias culturales que este paciente puede presentar al ser considerado miembro de un grupo minoritario[14]. Sensitividad cultural requiere el que se concientise y desarrollen a nuestros profesionales para que sepan desenvolverse en un ambiente multicultural.

Dentro de la dinámica de sensitividad cultural se menciona como un factor básico el que el personal que atiende e interactúa con el cliente posea como requisito mínimo la habilidad de poder comunicarse en el idioma nativo de éste, entendiendo realmente el significado de lo que se expresa[15]. De no ser así la dinámica que se desarrolle posteriormente dejará mucho que desear. Si el profesional de psiquiatría, psicología o ciencias aliadas a la salud que atiende e interactúa con el paciente hispano no posee la habilidad de poder comunicarse en el idioma vernáculo de éste y entender a cabalidad el significado real de lo que expresa, es bien probable que la calidad de la interacción social no sea la más adecuada. Esto trae como consecuencia el que se pueda perder una información que puede ser vital para el adecuado manejo integral del paciente. Más aún, el hecho de que categorisemos a las múltiples poblaciones hispanoparlantes dentro de una mera clasificación simplista conocida como "Hispanos", conlleva generalizaciones que pueden ser incongruentes y totalmente falsas. Debemos recordar que lo que conocemos como la "Cultura Hispana" consiste de múltiples grupos étnicos con su propia idiosincrasia cultural, sumamente diferentes en múltiples aspectos. Las costumbres, tradiciones y normas, entre otros muchos aspectos culturales, de los cubanos, son muy diferentes, sin lugar a dudas de los nicaragüenses, peruanos o del resto de habitantes de países latinoamericanos. Por consiguiente es una generalización incorrecta y sumamente inadecuada el que muchos autores hagan referencia a una mera categorización integral de "Hispanos" para abarcar la pluralidad de estilos de vida con sus patrones de comportamiento y sentimiento que se expresan en estas sociedades. Ilustremos este punto utilizando una simple palabra, el vegetal utilizado en la dieta de muchas sociedades latinoamericanas conocido como "calabaza". Si un puertorriqueño pide "calabaza" en República Dominicana se le dará un vegetal muy diferente al que el puertorriqueño está acostumbrado, pues la palabra correcta para denominar dicho vegetal en aquel país es "auyama". Es pues, un gran error el pensar que con solamente poder hablar el "idioma español" de nuestro paciente, es más que suficiente para poder comunicarnos efectivamente con él y así poder manejar sus problemas. Debemos familiarizarnos con los significados del léxico particular de las poblaciones con las que trabajamos.

El conocer el idioma y su significado, de un grupo poblacional específico es solo uno, de tantos factores, que pueden afectar un adecuado manejo clínico dentro de un ambiente multicultural minoritario. El reconocer que lo que consideramos como salud mental está enmarcado e influenciado por múltiples factores sociales, que afectan a sus vez la prevalencia e

incidencia de patologías mentales, es juicioso. La literatura en el área de salud mental señala que existen factores sociales que pueden influir en la etiología, riesgo y manifestación de múltiples enfermedades psiquiátricas y trastornos psicológicos. Mencionaremos aquí aquellos factores con los que se ha realizado mayor investigación tales como: clase social a la que se pertenezca, nivel educativo que se posea, ocupación que se realice, creencias religiosas y nutricionales y grupos de apoyo social no tradicionales, por mencionar algunos[16,17]. Obviamente los anteriores no son los únicos factores que pueden afectar la prevalencia como la incidencia de enfermedades mentales ni son los únicos que debemos tomar en consideración al momento de utilizar la dinámica de sensitividad cultural. Sin embargo, el reconocer y estar consciente de dicha realidad nos hace sensibles a la posibilidad de la existencia de un sinnúmero de factores socio-culturales adicionales, no menos importantes, que quizás pasemos por alto o desconozcamos sencillamente por no pertenecer al grupo cultural de ese individuo.

Tenemos que responsablemente señalar que existe en la literatura autores que establecen conceptualmente que el factor de sensitividad cultural es uno que debe tomarse en consideración a lo largo del manejo de un paciente[14,15]. Más aún, estos autores señalan que el tipo de terapia a ofrecérsele a un paciente debe estar dirigido y enmarcado de acuerdo a los aspectos culturales de donde provenga el paciente. Sin embargo, muchas investigaciones que se han realizado al presente no nos señalan específicamente cuáles son esos factores culturales que deben tomarse en cuenta para que el manejo sea considerado como uno en que se aplique la dinámica de sensitividad cultural. Queriendo ejemplificar algunos de estos factores y reconociendo que no necesariamente son los únicos, podemos particularmente mencionar los siguientes: el que el personal (tanto clínico como de apoyo) tenga un conocimiento básico del trasfondo histórico-nacional con una visión general de las problemáticas existentes en el país de origen del cliente, el conocer tanto las actitudes como aptitudes que tiene el personal clínico que atenderá ese paciente o grupo minoritario, el conocer las razones histórico-personales para que ese paciente migrara, el identificar y entender redes de apoyo tradicionales culturalmente aceptadas y utilizadas; terapias tradicionales de "medicina-popular", que de estar empleándose por el sujeto, podrían alterar, para bien o para mal, o estar en contradicción con la terapia convencional-profesional indicada por el clínico, de forma tal que no se siga o dificulte seguir las instrucciones terapéuticas; grupos nacionales con los que el paciente se identifica los cuales pueden tener reglas que afecten su salud, de hecho, el preguntarle a ciertos individuos si pertenecen a tal o cual grupo puede resultar ofensivo para ese sujeto por lo que hay que tener mucho tacto al investigar esto; el clarificar estereotipos que tenga el cliente para con sus terapeutas o personal de apoyo, y por último si el cliente realmente tiene una visión clara de con quien él se identifica, y quien "per se" es él.

La comprensión y conocimiento de los anteriores factores pueden ser de gran valor no solamente en el momento de recomendar posibles directrices terapéuticas, sino en la posterior rehabilitación de ese sujeto teniendo en consideración la dinámica de sensitividad cultural. Estamos convencidos y reafirmamos que al entender los factores culturales antes mencionados podemos colaborar más efectiva y eficazmente en el manejo clínico de aquellos pacientes pertenecientes a grupos minoritarios.

Como hemos mencionado, el lenguaje, en la evaluación clínico de pacientes hispanos en los Estados Unidos es uno, de múltiples factores, que deben considerarse al momento de una evaluación psico-psiquiátrica. Se señaló al principio de este artículo que las investigaciones en bilingüismo han encontrado ambivalencia en términos de cuál idioma sería el más preciso para realizar una evaluación psico-psiquiátrica. Al presente existen problemas sumamente serios en términos de identificar cuál lenguaje (español o inglés) resulta más conciso para realizar evaluaciones en pacientes hispanos bilingües ubicados en los Estados Unidos. Por ejemplo, algunos investigadores han encontrado que pacientes hispanos bilingües pueden ser evaluados como "más perturbados" cuando éstos se expresan en español, su lenguaje vernáculo (18,19). En contraposición con estos hallazgos, otros investigadores informan todo lo contrario, que pacientes bilingües hispanos al expresarse en inglés son percibidos como "más perturbados"[20]. Tenemos que mencionar que los resultados de las anteriores investigaciones presentan discrepancias en asuntos metodológicos, como por ejemplo, el tipo y severidad de la patología que presenta el paciente, lo que es considerado un "paciente bilingüe" y su grado de bilingüismo, entre otras variables, lo que definitivamente puede afectar las comparaciones que se hagan entre dichos trabajos [21]. Sin embargo, los resultados de estas investigaciones nos tienden a sugerir que cuando un sujeto que posee su idioma vernáculo atraviesa por una entrevista psico-psiquiátrica en un segundo idioma, que no necesariamente domina a cabalidad, pueden ocurrir efectos distorsionantes interpretativos causados precisamente por las discrepancias o inconsistencias al tratar de hablar el lenguaje que no domina.

Más aún, se encuentra documentado que pacientes hispanos "bilingües" que tratan de expresarse en un segundo idioma no dominante, como por ejemplo inglés, el clínico que los evalúa puede interpretar erróneamente lo que el paciente expresa, no solamente porque no entiende lo que esta diciendo sino también porque el esfuerzo que hace el paciente durante la dinámica mental de traducir y verbalizar las ideas a un idioma no dominante puede producir un sentimiento de pérdida de control en como éste manifiesta sus emociones(18). Por ejemplo, el esfuerzo que hace un

paciente al gesticular para tratar de que se le entienda puede ser interpretado por el clínico como un signo de ansiedad. Esto puede sin lugar a dudas alterar una impresión diagnóstica.

Definitivamente, el lenguaje no solamente afecta la forma en que el clínico interpreta el mensaje del paciente sino también en como el paciente expresa sus sentimientos.

Para 1987, existían aproximadamente 18 millones de Hispanos en los Estados Unidos.[15] Se espera un aumento en dicha población según datos preliminares del censo del 1990. Si no somos capaces de realizar unos diagnósticos válidos y confiables en esta población, debido a factores limitantes como el lenguaje, tendremos serios problemas de salud pública en el área de salud mental.

Sin lugar a dudas tenemos que respondernos la interrogante que implícitamente queda planteada en este artículo: ¿En qué lenguaje, español o inglés, pacientes hispanos bilingües manifiestan mayor sintomatología psicopatológica?. La pregunta persiste hoy en día y requiere de una pronta respuesta para beneficio de nuestros pacientes. Debemos, pues, encaminarlos a realizar investigación en dicha área para tratar de elucidar dicha interrogante. Esa debe ser la meta.

Queremos agradecer los comentarios realizados por el Dr. Víctor Lladó en la temprana versión de este artículo de igual forma agradecemos la labor secretarial de la Srta. Leonor Rodríguez.

Summary: **In order for American mental health professionals to perform a valid clinical judgements of hispanic clients, an understanding of the spanish language and a basic knowledge of their culture is required. The sensitive culture approach is necesary to know in order to perform satisfactory assessment and diagnosis. Without an adequate understanding of the different hispanic cultures unreliable diagnosis may be offered when hispanic patients are evaluated in a nondominant language such as english. Mental health researchers have obtain conflicting results on which language do hispanic patients express greater psychopatology (i.e. Spanish or English). Further research is suggested for elucidate this issue.**

Referencias

1. Sapir, E., (1921). Language New York: Harcourt Brace & World.
2. **Edgerton, R.B. & Karno, B.**, (1971). Mexican American bilingualism and the perception of mental illness. Archives of General Psychiatry, 24, p. 286-290.
3. Barret, R.A., (1991). Culture and Conduct California: Wadsworth Publishing Co.
4. **Angel, R. & Thoits, P.**, (1987). The impact of culture on the cognitive structure of illness. Culture Medicine & Psychiatry, 11 p. 465-494.
5. **Kleinman, A., Eisenberg, L. & Good, B.**,(1978). Culture, Illness and Care: Clinical lessons from anthropological and cross-cultural research. Annals of Internal Medicine, 88, p. 70-90.
6. **Tsung-Yi, L. Tardiff, K., Donetz, G. & Goresky, W.**, (1978). Ethnicity and patterns of help seeking. Culture Medicine & Psychiatry, 2, p. 3-13.
7. **Zola, I.**, (1966). Cultureand symptoms: An analysis of patients' presenting complaints. American Sociological Review, 31, p. 615-630.
8. **Westermeyer, J.**, (1987). Clinical considerations in cross cultural Diagnosis. Hospital and Community Psychiatry, 38, p. 160-165.
9. **Westermeyer, J.**,(1985). Psychiatric Diagnoses Across Cultural Boundaries. American Journal of Psychiatry, 142, p. 798-805.
10. **López, H. & Hernández, P.**,(1987). When Culture is considered in the evaluation and treatment of Hispanics patients. Psychotherapv, 24, p 120-126.
11. **Malgady, R.G., Rogler, L.H. & Constantino, G.**, (1987) Ethnocultural and Linguistic Bias in Mental Health Evaluation of Hispanics. American Psycholoqist, 42, p.228-234.
12. U.S. Department of Commerce, Bureau of the Census, (1980). Persons of Spanish Origin in the United States: March, 1979. In Current population reports (Series P-20, No 354). Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
13. **Rogler, L.H., Cooney, R., Constantino, G., Earley, B., Grossman, B., Gurak, D., Malgady, R.G. & Rodriguez, O.**, (1983). A Conceptual framework for mental health research on hispanics populations, (Monograph No.10) Bronx, NY: Hispanic Research Center, Fordham University.
14. **Rogler, L.H.**, (1989). The meaning of culturally sensitive in mental research. American Journal of Psychiatry, 146, p. 296-303.
15. **Rogler, L.H., Malgady, R.G. & Rodríguez, O.**, (1989). Hispanics and Mental Health: A Framework For Research. Malabar, Florida: Robert E. Krieger Publishing Company.
16. **Hollingshead, A.B. & Redlich, F.C.**, (1958).Social class and mental illness. New York: John Wiley.
17. **Jaco, E.G.**, (1960). The social epidemiolooy of mental disorders. New York: Russell Sage Foundation.
18. **Del Castillo, J.C.**, (1970). The influence of language upon symptomatology in foregin-born patients. American Journal of Psychiatry, 127, p. 160-162.
19. **Price, C.S. & Cuellar, I.**, (1981). Effects of language andrelated variables on the expression of psychopathology in Mexican American psychiatry patients. Hispanic Journal of Behavioral Sciences, 3, p. 145-160.
20. **Marcos, L.R., Alpert, M., Urcuyo, L., & Kesselman, M.**, (1973) The effect of interview language on the evaluation of psychopatology in Spanish American schizophrenic patients. American Journal of Psychiatry, 130, p. 549-553.
21. **Vázquez, C.**, (1982). Research on the psychiatric evaluation of there bilingual patient: A methodological critique. Hispanic Journal of Behavioral Sciences, 4, p. 75-80.

Proper Use, Infectious Complications and Management of Central Venous Catheters Infections

Liliana Díaz Maldonado, MS IV
Carlos H. Ramírez-Ronda, MD, FACP

Summary: **The frequency of sepsis related to IV infusion therapy is low and rarely recognized. In spite the low risk of catheter related sepsis, less than 1%, there are approximately 176,000 cases of hospital acquired bacteremia every year. Of these one third is related to intravenous devices. These infections have now more prominence as the result of the increased use of central venous lives and of prolonged use IV catheters. We present in this article the incidence, pathogenesis, microbiology, diagnosis, prevention and management of these infections.**

Central Venous Catheter Related Sepsis

Infusion-related sepsis is frequently unrecognized, most likely due to its relative infrequency. Although the risk of sepsis related to vascular catheters is less than 1%, approximately 176,000 cases of hospital acquired bacteremia occur annually, of these approximately one-third are related to intravenous devices.[1] The increasing use of central venous lines and indwelling long term catheters make these infections a common consideration. The incidence, pathogenesis, microbiology, diagnosis, prevention and treatment of these infections are discussed.

Incidence

The reported incidence of intravascular device-associated bacteremia is between 3.8 to 12.0% for central venous catheters (CVC).[2] Indwelling intravascular cannulas are frequently used for access and monitoring in the treatment of patients who require constant venous access, patients who have undergone bone marrow transplantation, have leukemia or are undergoing home hyperalimentation programs. The reported incidence of long-term central venous catheter infections is variable, but in most institutions it averages between 15 and 20 percent.[2] Many institutions report catheter infection rates based on the number of infective episodes per 1,000 patient days of catheter use. Clarke and associates reported an incidence of 1.37 infections per 1,000 patients days of long-term CVC use based on a review of many studies.[3]

Pathogenesis

Contamination of the intravenous system can occur at any point, from the time of manufacture until the infusion is terminated in the hospital. It has been hypothesized that skin microorganisms gain access to the tip of the cannula both at the moment of insertion and subsequently by migrating along the interface between the catheter and tissue. Cooper and co-workers,[4] have shown in a murine model of catheter related infection that skin organisms can be transported very rapidly to the deepest part of the percutaneous catheter wound by capillary action.

Certain strains of coagulase-negative staphylococci may produce a polysaccharide or slime coat, which acts as an agent that bonds the organisms to the catheter. This slime may protect the bacteria, acting as a physical barrier and also inhibiting immune response as an antiopsonic molecule.[3,5]

It is important to consider the material of which the catheter is made. The polyvinylchloride catheters have been found to bind significant quantities of fribronectin when compared with other types of catheters,[6] which may be of importance in the increased adherence of staphylococci to this type of catheter.

Microorganisms from anatomically distant sites of infection may become established on the cannula tip in the absence of recognized bateremia.[9] This mechanism seems to be more common for yeast than for **S. aureus.** but enteric bacteria such as enterococci, Escherichia coli, and Klebsiella may also infect catheters by hematogenous seeding.[1]

Microbiology

The most frequently isolated pathogen in central venous catheters and in long term central venous catheters infections is the coagulase-negative staphylococcus followed by Staphylococcus aureus. Candida species are implicated in hyperalimentation and immuno-compromised patients.[3,1,8] In long-term CVC infections, gram negative organism, like Pseudomonas. Escherichia coli, Klebsiella. and Enterobacter are an important consideration.[3]

Infectious Diseases Division, University of Puerto Rico, School of Medicine, San Juan VA Medical Center One Veterans Plaza (111), San Juan, Puerto Rico 00927-5800

Diagnosis

The clinical features of infusion-related septicemia are indistinguishable from blood stream infections arising from any other site; septicemia is often insidious, particularly in seriously ill patients.

Inflammation and purulence at the cannula insertion site in a patient who is an unlikely candidate for septicemia (young or without underlying predisposing diseases), should alert us as to the possibility of and infusion-related sepsis.[8] In candidemia retinal cotton-wool patches may be seen in an ophthalmoscopic examination.[8] A definitive diagnosis depends on bacteriologic examination of the catheter. Whenever a line-related infection is suspected, blood cultures should be drawn. If antibiotics are being allministered, blood cultures obtained immediately before a dose is due to be administered, may produce a higher yield. The use of special blood culture with a substance that removes antibiotics (known as antibiotic removing device) may also increase the yield.

Quantitative blood cultures

When blood cultures are drawn simultaneously through the catheter and from a peripheral blood vessel, and a greater number of organisms are found per milliliter of blood in the catheter-derived culture, this may indicate catheter-related infection.[1] This technique has allowed long-term CVC-related bacteremia to be diagnosed without the need for catheter removal.[3] The results of the study by Flynn and coworkers suggest that a centra/peripheral ratio of 5:1 or greater is unlikely to be due to sources other than the catheter; however, it does not provide evidence regarding the central peripheral ratios to be expected when the infection is catheter associated.[10,3]

In the semiquantitative method developed by Maki,[9] the catheter is transferred to the surface of a blood agar and rolled back and forth. For longer catheters, two 2-inch segments are cultured: the tip and the intracutaneous segment.[8] Fifteen or more colonies growing on a semiquantitative palate is regarded as a positive culture, denotes local cannula related infection.

With long-term CVC, in addition to bacteremia, the infection of these catheters can be manifested as exit-site infections (defined as the development of erythema, tenderness, induration and/or purulence within 2cm of the skin exit site of the catheter[3]) and tunnel infections (defined as the development of erythema tenderness or induration along the subcutaneous tract of the CVC at a disturbance of greater than 2cm from the exit site).[3] These infections should be apparent on the patient's physical examination. Gram's stain and culture of purulent esudates aid in the diagnosis of these infections.

In rare occasions the infusate may be the infectious cource. If this is suspected, the infusate should be discontinued and cultured.

Prevention

It is important to recognize all infusion systems as potential portals for the entry of infection. There are many factors that increase the risk of infection related to central venous catheters.

The length of exposure is an important risk factor for vascular access infection, the rate of positive cultures and associated septicemia increases with the length of time catheters are left in place.[7] No catheter should be left in place any longer than is absolutely necessary.[1]

A poor insertion technique, and inexperience of the inserter increase the risk of infection. In general, lower rates of infection complications have been reported from institutions with organized intravenous therapy programs stressing the meticulous aseptic methods for the insertion and maintenance of cannulae.[7] Because of skin flora is the main source for infectious organisms, all involved personnel should adequately wash their hands, and the insertion site should be thoroughly cleansed. For line placement skin preparation with 70% ethyl alcohol or iodine plus 70% ethyl alcohol should be appropriate. A recent prospective study[15] to assess the efficacy of cutaneous antisepsis to prevent catheter-associated infection was performed by Maki and coworkers. They concluded that the use of 2% chlorhexidine, rather than 10% povidone-iodine or 70% alcohol, for cutaneous disinfection before insertion of an intravascular device and for post-insertion site care can substantially reduce the incidence of device-related infection. Aqueous benzalkonium-like compounds or hexachlorophene should not be used to prepare the site.[7,10]

After the catheter is inserted, a topical antibiotic or antiseptic ointment should be applied to the insertion site. Polyantibiotic ointment may bo preferable for peripheral venous catheters, where S. aureus is most common, while iodophor ointments may be preferable for central venous catheters, where gram-negative bacilli and Candida are more frequently seen.[16,10]

Recently Kannal and associates,[17] reported a study to evaluate the efficacy of antibiotic-bonded catheters in reducing the incidence of intravascular catheter-related infection. In their study antibiotic bonding reduced the incidence of infection almost seven fold (13.6% vs 2%).

The use of plastic transparent dressing may increase the risk of infection 2 to 4 fold in comparison with conventional sterile gauze and tape.[19,1] Richet and associates[18] consider that the semipermeable transparent dressing can remain in place as long as the catheter itself because the personnel can visualize the catheter insertion site without having to remove the dressing. They found that this practice represented a risk factor for infection with the jugular approach to the insertion of the catheter.

The development of multilumen vascular catheters have lead to studies to determine if the incidence of infection associated with triple-lumen catheters is

greater than for single-lumen catheters. There are different results in the studies available at present. The triple-lumen catheter have been associated with six times the catheter sepsis of single lumen in some studies.[11,14] However, other investigators have stated that there has been no significant difference in catheter sepsis rates, especially when catheter usage was short.[12,13,14] Purdue and Hunt,[14] recommended that the use of multilumen catheters should be limited to situations where noncompatible fluids are being continuously infused rather than being inserted for convenience.

The patients clinical condition is important. Patients who are critically ill or have underlying diseases have an increased risk of infection.

Management of Infection

If infection is suspected, appropriate cultures should be obtained, and any other source of infection should be ruled out. If the possibility of catheter infection cannot be excluded, the catheter ought to be removed.[10] This has been the traditional position modified by the following data.

If the catheter is known to be the source of infection a replacement catheter should be inserted at a different site.[10] The use of guidewires has become common as means of changing vascular catheters. Hamptom and Sherertz[1] considered that changing a vascular catheter over a guidewire can be used diagnostically. If a febrile patient is having an investigation for an infectious cause of the fever and there is no gross evidence of catheter-related infection, it is reasonable to exchange the vascular catheter over a guidewire.[1] The catheter removed can be cultured quantitatively; if no organisms are recovered, that eliminates the catheter as a cause of fever. However, if the culture is positive, then removal of the replacement catheter, antibiotics, or both should be strongly considered.[1] Decker and Edwards[10] viewing as reasonable to change the line over a wire also, recommended that if cultures of the removed catheter are positive, but blood cultures are negative for that organism, the decision regarding the replacement catheter must be individualized. However, isolation of Candida from the catheter should incline one toward catheter removal, even if blood cultures were sterile.

Management of the Indwelling central venous catheter (CVC) infections

Until recently, when a long-term CVC was suspected to be infected, it was removed. However, there is now evidence that removal of the long-term CVC is not necessary for the resolution of catheter sepsis.[3] If sepsis is suspected in a neutropenic patient, empiric intravenous antibiotic therapy should be begun as soon as appropriate cultures have been obtained. The catheter should be removed if it is no longer needed, but otherwise it may be maintained; the antibiotics should be delivered through the catheter. However, if the patient's condition deteriorates, or if blood cultures obtained through the catheter after 48 to 72 hours of appropriate therapy remain positive, then removal of the catheter is appropriate. Suspected septic infections in non-neutropenic patients are approached similarly, except that it may be reasonable on occasion to withhold therapy pending results of cultures.[10] While most bacterial infections of the long-term CVC can be cured without removal of the catheter, the same is not true of fungal catheter infections. Fungal long-term CVC infections often require catheter removal for their resolution.[3]

Management of Local Infections

Local infections and exit site infections can be cured with antibiotics alone without removal ofthe catheter. In non-neutropenic patients with exit site infections, therapy may be initiated with oral antibiotics; intravenous antibiotics are reserved for those who fail to respond.[10] Tunnel infections generally necessitate catheter removal to eradicate the infection. Neutropenic patients with local catheter infection and all patient with tunnel infection should receive intravenous antibiotics.[10] The antibiotics to consider are those active against gram positive cocci, Staphylococcus aureus is particular and include the penicillinase resistant penicillins like oxacillin, cloxacillin or and nafcillin as well as agents like vancomycin for infections with methicillin resistant staphylococci, Staphylococcus epidermidis, coagulase negative staphylococci and Enterococcus. If aerobic gram negative bacilli are suspected the use of combination therapy with a betalactam antibiotic plus an aminoglycoside should be considered for S. aureus bacteremia an aminoglycoside like gentamicin is added for 3-5 days. For the neutropenic patient with fever and suspected IV site infection the empiric regime is usually a betalactam like mezlocillin, piperacillin or ceftazidime, plus an aminoglycoside like amikacin plus vancomycin.

Resumen: **La sepsis relacionada a la administraci6n de líquidos endovenosos es poco frecuente y pobremente reconocida. Aunque el riesgo de sepsis relacionada a catéteres vasculares es menos del 1%, aproximadamente 176,000 casos de bacteriemia adquirida en el hospital ocurren anualmente. De estos casos se estima que un tercio están relacionados con aparatos endovenosos. Estas infecciones están tomando importancia en la actualidad debido al aumento en la utilizacion de líneas venosas centrales y sondas o catéteres endovenosos de uso prolongado. La incidencia, patogénesis, microbiología, diagnóstico, prevención y el tratamiento de estas infecciones serán presentadas en el artículo.**

References

1. **Hampton AA, Shererz RJ,** 1988: Vascular-access Infection in Hospitalized Patients. Surg Clin North Am 68:57-71.
2. **Elliot TSJ,** 1988: Intravascular-device Infections. JMed Microbiol 27:161-167.
3. **Clarke DE, Raffin TA,**1990: Infectious Complications of IndwellingLong-Term Centra Venous Catheters. Chest 97: 966-972.
4. **Cooper GL, Schiller A, Hopkins CC,** 1988: Possible Role of Capillary Action in Pathogenesis of Experimental Catheter-Associated Dermal Tunnel Infection. J Clin Microbiol 26:8-12.
5. **Willet HP,** 1988: Staphylococcus. In Zinsser Microbiology. Nineteenth edition. Edited by WK Joklik, HP Willet, DB Amos, CM Wilfert Appleton & Lange Norwalk, Connecticut/ San Mateo, California, pp 343-357.
6. **Rusell PB, Kline J, Joder MC, Polin RA,** 1987. Staphylococcal Adherence to Polyvinyl Chloride and Heparin-bonded Polyuretahne Catheters is Species Dependent and Enhance by Eibronectin. J Clin Microbiol; 25:1083-87.
7. **Maki DG, Goldman DA, Rhame FS,** 1973: Infection Control in Intravenous Therapy Ann Intern Med 79: 867-887.
8. **Maki DG,** 1986: Infections Due to Infusion Therapy. In Hospital Infection. Second edition. Edited by JV Bennett, PS Branchman. Little, Brown and Company Boston/Toronto, pp 561-580.
9. **Maki DG, Weise CE and Sarafin HW,** 1977: A Semiquantitative Culture Method for Identifying Intravenous Catheter-related Infection. N. Eng. J. med. 296: 1305.
10. **Decker MD, Edwards KM,** 1988: Central Venous Catheter Infections . Pediatr Clin North AM; 35:579-612.
11. **Pemberton LB, Lyman B, Landen V, et al,** 1986: Sepsis from Triple vs Single lumen Catheters During TPN in Surgical or Critically Ill Patients. Arch surg 121:591.
12. **Lee RB, Buchner M, Sharp KW,** 1988: Do Multi-lumen Catheter Increase CVC Sepsis Compared with Single Lumen Catheter. J Trauma 28:1472.
13. **Kelly CS, Ligas JR, Smith CA, et al,** 1986: Sepsis Due to Tripel Lumen Central Venous Catheter. Sug Gynecol Obste 163:14.
14. **Purdue GF, Hunt JL,** 1991: Placement and Compications of Monitoring Catheters. Surg. Clin. North Am; 71(4):723-31.
15. **Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ,** 1991: Prospective Randomized Trial of Povidone-iodine, Alcohol, and Chlorhexidine for Prevention of Infection Associated with Centra Venous and Arterial Catheters. Lancet 338:339-43.
16. **Maki DG, Band JD,** 1981: A Comparative Study of Polyantibiotic and Iodophor Ointments in Prevention for Vascular Catheter-related Infection. Am J Med 70:739-744.
17. **Kamal GD, Pfaller MA, Rempe LE, Jebson PJ,** 1991: Reduced Intravascular Catheter Infection by Antibiotic Bonding. JAMA 265:2364-8.
18. **Richet H, Hubert B, Nitemberg G, Andremont-A, Buu-Hoi-A, Ourbar P. Galicier C, Veron M, Boisivon A, Bouvier AM; et al,** 1990: Prospective Multicenter Study of Vascular Catheter-related Complications and Risk Factors for Positive Central-catheter Cultures in Intensive Care Unit Patients. J Clin Microbiol. 28:2520-5.
19. **Katich M, Band J,** 1985: Local Infection of the Intravenous Cannulae Wound Associated with Transparent Dressings. J Infect Dis 151:971-972.

La Numismática e Iconografía de la Viruela

Jorge Bonilla Colón, M.D., FACS.

Resumen: **De una enfermedad temible por su gran morbilidad y mortalidad, la viruela, se transformó, a partir del desarrollo de la vacuna anti variolosa por Edward Jenner a fines del siglo 18, en un padecimiento evitable, a tal punto que al momento actual ya no se necesita ni la vacunación. Se discute en este trabajo la historia y el movimiento geográfico de esta enfermedad y sus repercusiones en el arte especialmente la numismática y la iconografía.**

El nueve de diciembre de 1979 la Organización Mundial de la Salud anunció la erradicación de la viruela en nuestro planeta y en 1984 declaró que ya no era necesaria la vacunación contra la misma.[1,8]

El virus causante de esta temible y contagiosa enfermedad fue identificado en 1906 por Enrique Paschen.[2] Su período de incubación es de unos doce días apareciendo las erupciones cutáneas del tercero al quinto día las que se transforman pronto en pápulas, vesículas y pústulas. Afectan principalmente la cara, extendiéndose pronto al tranco y a las extremidades. Si el paciente no sucumbe a la enfermedad, las lesiones cutáneas secan alrededor del 12ª día dejando cicatrices, muchas veces desfigurantes, y a veces ceguera.



Fig. 1- Cabeza mumificada del faraón Rámesis V (1160 A.C.) con lesiones semejantes a viruela. Reproducida con autorización de la Organi zación Mundial de la Salud de Ginebra y de la Harry N. Abrams, Inc. de New York publicistas del libro de Lyons y Petrucelli "An Illustrated History of Medicine", 1978.

La viruela se conoce desde épocas pre-cristianas. La cabeza de la momia del faraón Rámesis V, quien vivió cerca del 1160 A.C. presenta lesiones cutáneas parecidas a cicatrices de viruela.[3] (Fig. 1) Marco Aurelio (121-180 D.C.) el emperador romano, padeció y murió, se cree, de viruela y fue atendido por Galeno.[4] La llamada Plaga o Peste de Antonino del 161 al 180 D.C. y que reclamó cientos de miles de víctimas, también se cree que fue una epidemia de viruela.[5] Las fotografías sin retocar de José Stalin durante la segunda guerra mundial demostraban las hondas cicatrices dejadas por la viruela en su rostro.[6]

Entre los libros escritos por el gran médico persa Rhazes (ca 865-925 A.D.) y que perduran traducidos del árabe al latín y al inglés, se encuentra "A Treatise on Smallpox and Measles".[7] Se considera ésta la primera monografía escrita sobre la viruela y el sarampión donde se describen magistralmente los rasgos clínicos sobresalientes de ambas enfermedades y se hace un detallado análisis de su diagnóstico diferencial.[8] (Fig. 2) El óleo de la figura número dos (2) es parte de la serie que el pintor norteamericano Robert Thom pintó para la Parke-Davis representando Grandes Momentos de la Medicina. Vemos al famoso médico persa Rhazes examinando a un niño que presenta una erupción cutánea que puede ser viruela o sarampión.



Fig. 2 -Rhazes, (865-925 A.D.) gran exponente de la medicina árabe, primero en distinguir entre viruelas y sarampión examina a un niño con erupciones cutáneas. Reproducida con autorización de la Parke Davis & Co. y pertenece a la serie Grandes Momentos de la Medicina, óleos por el pintor norteamericano Robert Thom.

Catedrático Asociado, Cirugía Ortopédica, Escuela de Medicina de Ponce- Valle Real A-ll, Apartado 7351, Ponce, P.R. 00732

En la India y en China la enfermedad se conocía desde la antigüedad pues allí surgió el método de prevención conocido por variolación o variolización el cual se tratará más adelante.[9]

Son escasos los informes de brotes surgidos antes del final de la Edad Media,haciendo pensar a algunos historiadores que tal vez eso sería así por tratarse de brotes pequeños o poco graves.[10] Al terminar las cruzadas, la enfermedad fue traída a la Europa Central[(11)].

Luego del descubrimiento de América la historia nos informa de epidemias de viruela surgidas en algunas de las posesiones españolas. En Puerto Rico, cuya colonización comienza en 1508 ya se describen epidemias de viruela en 1518 y 1519.[12,13,14] En carta al Rey del 10 de enero de 1519 los padres Jerónimos de Santo Domingo fray Luis de Figueroa y fray Alonso, le informan de los indios de la isla de San Juan que han comenzado a morir "de las dichas viruelas".[15] A México se introdujo la viruela en 1520 por un negro esclavo del aventurero español Narváez.[16] En las Antillas Mayores al igual que en México y al igual que en Brazil en 1560, la viruela causó epidemias con una mortalidad de 20-50% y produjo millones de muertos. Los indios, que nunca antes habían sufrido la enfermedad eran fácil presa, contrario a los europeos que por venir de áreas crónicamente infectadas ya traían cierto grado de inmunidad.[17]



Fig. 3 - Cuadro con el busto de Edward Jenner. Artista desconocido. Reproducida con autorización de Editiones Roche del libro original de Jenner "An Inquiry into the Causes and Effects of The Variolae Vaccinae".

Durante los siglos 17 y 18 el impacto de las epidemias de viruela en Europa se hizo más notable. Se estima que el número de muertes durante el siglo 18 solamente, fluctuó entre 200,000 y 600,000 cada año, la mayoría niños. De las enfermedades endémicas en Inglaterra durante ese siglo, sólo la tuberculosis y las fiebres eruptivas - tifo, tifoidea y escarlatina - tenían una incidencia de muertes mayor que la viruela.[18]

El método de variolización era ya conocido en la India y China desde la antigüedad. Consistía en inocular el pus de las lesiones de una persona enferma de viruela a una persona sana esperando producir en ésta una forma atenuada de la enfermedad y así protegerla de futuros contagios. Este método se desconocía en Europa hasta que la esposa del embajador inglés en Turquía, Lady Mary Montagu en 1717 decidió someter, con éxito, a sus dos hijos a este tipo de inoculación.[19]

La variolización fue introducida en Prusia por Federico II (1712-1786) quien hizo inocular al ejército y a la población. En 1776 Jorge Washington ordenó la inoculación de todos los soldados bajo su mando.[20]

Edward Jenner (1749-1823),(Fig.3) médico rural inglés quien se sometió a la inoculación por el "método turco" había ya observado que las ordeñadoras de vacas cuyas ubres presentaban lesiones típicas de viruelas(cowpox), se infectaban con este tipo de viruela pero no contraían la tan temible viruela humana (smallpox). Decidió discutir esta observación suya con su amigo y maestro John Hunter, el gran cirujano e investigador y a quien le manifestó que "pensaba



Fig. 4 - Lesiones de viruela vacuna ("Cowpox"), en la mano de la ordeñadora Sara Nelmes. Reproducida del libro original de Jenner "An Inquiry into the Causes and Effects of The Variolae Vaccinae"-copia facsimil de la serie "The Classics of Medicine" de Birmingham, Ala. 1978, con su autorización.

seguir investigando ese asunto." La célebre contestación de su maestro fue: ¡"no lo pienses, trata"![21]

Y Jenner trató. La ordeñadora Sara Nelmes, quien presentaba en las manos las típicas lesiones del "cowpox" o viruela vacuna,(Fig.4) se prestó para que Jenner inoculara en el brazo de John Phipps de ocho años de edad el pus de una de sus lesiones. Un cuadro pintado por Robert Thom recoge el momento en que Jenner inocula al niño John Phipps el 14 de mayo de 1798.(Fig.5) La inoculación "prendió" con una lesión muy parecida a la de la viruela humana.(Fig.6) A las



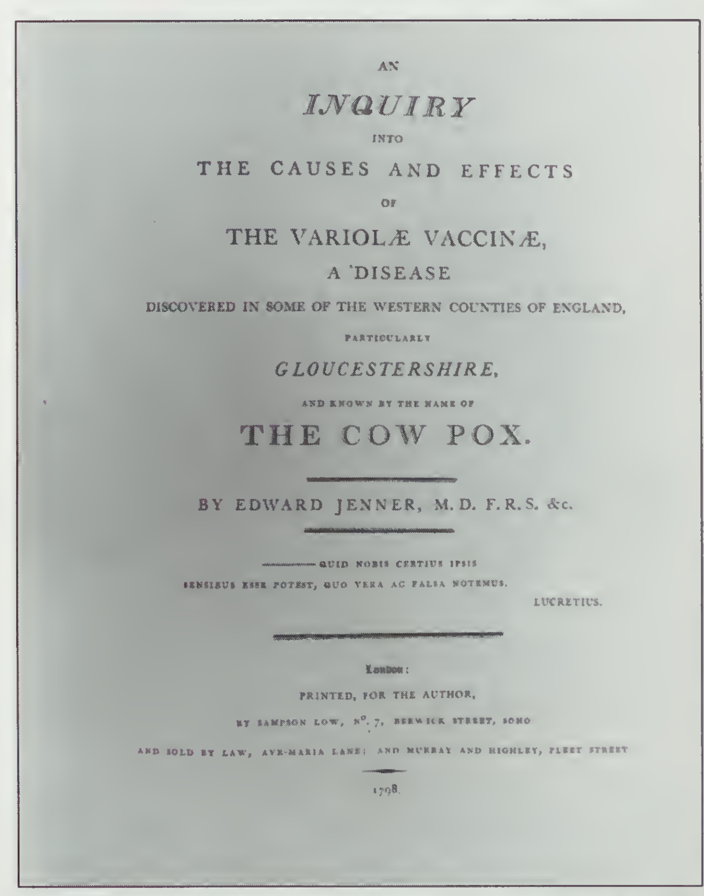
Fig. 5 - Edward Jenner inoculando al niño John Phipps. óleo de R.Thom. Reproducida con autorización de la Parke-Davis & Co. y pertenece a la serie Grandes Momentos de la Medicina, óleos por el pintor norteamericano Robert Thom.



Fig. 6 - Lesión similar a la que se desarrolló en el brazo de John Phipps luego de ser vacunado por Jenner el 14 de mayo de 1796. Reproducida del libro original de Jenner "An Inquiry into the Causes and Effects of The Variolae Vaccinae"- copia facsimil de la serie "The Classics of Medicine" de Birmingham, Ala. 1978, con su autorización.

seis semanas, habiendo cicatrizado la lesión del brazo, Jenner decidió inocular en el otro brazo del mismo niño pus de un enfermo de viruela humana. Fuera de las molestias leves en el brazo "vacunado" el niño no presentó lesiones adicionales. ¡El niño se había inmunizado contra la temible viruela! Esto sucedió en 1796 y dos años más tarde y con una casuística mayor Jenner publicó sus observaciones.[22] (Fig.7) ¡Esa fue su gran contribución al bienestar de la humanidad! El término vacuna se refiere actualmente a cualquier preparación microbiana, que introducida en el organismo, provoque en éste la inmunización activa contra una enfermedad determinada.(L. Cardenal-Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas).

Ya para 1801, cien mil personas habían sido vacunadas por el método de Jenner. Sin embargo, no todos los países la utilizaron enseguida, razón por la cual ocurrieron en Europa extensas epidemias de viruela en 1824-29, 1837-40 y 1870-74. Tampoco se conocía bien la técnica de vacunación ni la necesidad de re-vacunación. Los alemanes,que adoptaron y



AN

INQUIRY

INTO

THE CAUSES AND EFFECTS

OF

THE VARIOLÆ VACCINÆ,

A DISEASE

DISCOVERED IN SOME OF THE WESTERN COUNTIES OF ENGLAND,

PARTICULARLY

GLOUCESTERSHIRE,

AND KNOWN BY THE NAME OF

THE COW POX.

BY EDWARD JENNER, M.D. F.R.S. &c.

——— QUID NOBIS CERTIUS IPSIS
SENSIBUS ESSE POTEST, QUO VERA AC FALSA NOTEMUS.
LUCRETIUS.

London:

PRINTED, FOR THE AUTHOR,

BY SAMPSON LOW, Nº. 7, BERWICK STREET, SOHO

AND SOLD BY LAW, AVE-MARIA LANE; AND MURRAY AND HIGHLEY, FLEET STREET

1798.

Fig. 7 - Portada del libro original de Edward Jenner publicado en 1798. Copia facsimil de "The Classics of Medicine Library", Birmingham, 1978. Reproducida del libro original de Jenner "An Inquiry into the Causes and Effects of The Variolae Vaccinae" -con su autori zación.

practicaron bien la vacunación, contrario a los franceses, pudieron ver el resultado de esa conducta en la guerra franco-prusiana de 1870-71. La epidemia de viruela, rampante entonces, causó 278 bajas entre los alemanes mientras que los franceses perdieron 23,000 hombres.[23]

El descubrimiento de la vacunación contra la viruela condujo al español Francisco Xavier de Balmis a viajar alrededor del mundo con veintidós niños, en cuyos brazos mantuvo viva la vacuna antivariolosa pasándola de brazo a brazo y vacunando así a cientos de miles de personas.[24]

En 1790 llegó a nuestra isla el Dr. Francisco Oller(1757-1831) médico catalán que había servido en

el ejército español y al llegar a nuestras playas fue nombrado cirujano del Real Hospital Militar. De las contribuciones de este galeno a nuestra isla creemos que una de las más importantes fue la introducción en 1792 del uso de la inoculación contra la viruela. Utilizando el método de Jenner el 28 de noviembre de 1803 el Dr. Oller realizó la primera vacunación contra esa enfermedad utilizando linfa recibida de un médico amigo de vecina isla de Santo Tomás. El Dr. Oller vacunó con éxito a sus dos hijos. Vacunó también a dos hijos del gobernador, al obispo Juan Alejo de Arizmendi, al alcalde de San Juan Don José Dávila y a otras 1557 personas anticipándose en esto a la expedición del Dr. Balmis que llegó a nuestras playas meses más tarde, el 9 de febrero de 1804.[25]

La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna fundada por el Rey Carlos IV y dirigida por el Dr. Balmis llegó a nuestra isla en la fecha mencionada luego de haber visitado las Islas Canarias. El Dr. Balmis criticó adversamente y puso objeciones a la obra de Oller. Al perder la confianza y la cooperación de éste y de las autoridades gubernamentales, que favorecían a Oller, salió de la isla el 12 de marzo de 1804.[26]

De Puerto Rico la expedición partió hacia Venezuela. Más tarde en ese país la expedición se dividió y una parte continuó su misión filantrópica en el resto del continente sur-americano. La otra parte dirigida por el Dr. Balmis llegó al puerto de Veracruz el 24 de julio de 1804. En México la expedición encontró gran resistencia de parte del pueblo al uso de la vacuna. El país se encontraba ya en el comienzo de su lucha por la independencia y toda actividad promovida por los españoles encontraba resistencia y suspicacia en la población. No fue hasta que el Virrey de la Nueva España Don José de Iturrigaray vino a Veracruz con su familia y permitió que su hijo menor fuera inoculado, sin percance alguno, que la población quedara convencida de los beneficios de la vacuna. Habiendo completado su misión en México, la expedición de Balmis partió el 5 de febrero de 1805 del puerto de Acapulco con destino a Filipinas.[27] El Dr. Arana-Soto cita al Maestro Ignacio Chávez, eminente cardiólogo mexicano, refiriéndose a esta obra en los términos siguientes: "España escribió una de las páginas más limpias, más humanas y de más auténtica civilización que jamás se haya escrito en la historia".[28]

El Dr. Francisco Oller, como ya vimos, fue el precursor de la vacunación contra la viruela en Puerto Rico. El gran pintor puertorriqueño José Campeche (1751-1809) pintó al Dr. Oller, cuadro que ha desaparecido. El nieto del Dr. Oller, el no menos célebre pintor del mismo nombre, a la edad de 14 años hizo una copia del cuadro original de Campeche y que reproducimos aquí con permiso del Museo de Arte de Ponce donde se expuso en 1983 la obra del pintor Francisco Oller. La exposición estuvo organizada por el Dr. René Taylor, director del proyecto y por las curadoras Haydée Venegas y Marimar Benítez. (Fig.8).



Fig. 8 - El pintor José Campeche (1759-1809) pintó al Dr. Francisco Oller, cuadro que ha desaparecido. Esta es la copia de dicho cuadro realizada por el nieto del doctor- el célebre pintor puertorriqueño Francisco Oller (1833-1917). Reproducida con autorización del Museo de Arte de Ponce publicista del libro "Francisco Oller, Un Realista del Impresionismo".

En las pinturas, grabados o esculturas del Renacimiento son escasas las manifestaciones o cicatrices residuales de la viruela en el cuerpo humano. Algunos autores creen que las epidemias anteriores a los siglos XV y XVI quizás confirieron suficiente inmunidad a la población europea de entonces como para no manifestarse sus lesiones en las artes plásticas.[30]

Los cuadros representados en las figuras 9 y 10 fueron usados con el propósito de demostrar al público las ventajas de la vacunación y calmar el miedo a la misma. Aparecieron en 1821 en un libro de J. P. Bergeron. La primera es la figura de una bella joven que ha recibido la vacunación en su brazo. La segunda demuestra el rostro desfigurado por la viruela, además de ceguera de un ojo, en otra joven que no ha sido vacunada.

La figura 11 es una litografía del francés Achille Devéria (1800-1857) y nos ilustra el acto de vacunación de un niño por su médico, mientras otros niños esperan. Nada en el cuadro infunde pánico o miedo y tal vez ese fue su propósito. La figura 12 nos presenta un detalle de una caricatura donde se hace una burla al método de vacunación profiláctica. El caricaturista, James Gillray, inglés (1757-1815) pinta a los ya vacunados con caras de dolor y con pequeñas vacas brotando de diferentes partes del cuerpo.



Fig. 9 - Dibujo de una joven mujer recién vacunada nos demuestra la lesión que produce la vacuna en su brazo. Reproducida con autorización de las Editiones Roche de Basle publicistas del libro de Schreiber y Karl-Mathis: "Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine". 1987



Fig. 11 - Litografía francesa demostrando el acto de vacunación. Reproducida con autorización de las Editiones Roche de Basle publicistas del libro de Schreiber y Karl-Mathis: "Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine". 1987



Fig. 10 - La joven mujer de este cuadro no se sometió a la vacunación. Reproducida con autorización de las Editiones Roche de Basle publicistas del libro de Schreiber y Karl-Mathis:"Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine". 1987



Fig. 12 - Sátira caricaturesca del acto de vacunación. Reproducida con autorización de las Editiones Roche de Basle publicistas del libro de Schreiber y Karl-Mathis: "Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine". 1987.

En la figura 13, pintura que se encuentra en la Biblioteca Nacional de París, vemos a una niña no vacunada con un cuadro florido de viruelas.

Las medallas conmemorando las epidemias de viruela, per se, son relativamente escasas en la numismática médica. En algunas de las pocas que existen, el nombre de la enfermedad ni siquiera se menciona sustituyéndose por el de "pestis", "pestilentia" o "contagio" confundiéndose la viruela con otros padecimientos como peste bubónica, etc...Son más comunes las piezas que tratan sobre la prevención de la enfermedad por medio de la vacunación. Fue tan rotundo el éxito de Jenner con su método de vacunación, que le tocó admirar en vida muchas de las medallas acuñadas en su honor en diferentes países. En muchas se destaca su busto o el de alguno de sus seguidores como lo fue Luiggi Sacco en Italia. En otras se premia la labor de médicos y personal que se destacaron en los programas de vacunación.[31]

El busto de Edward Jenner que reproducimos en la figura 3 parece que sirvió de modelo para el anverso de la medalla de la figura 14-a acuñada en Francia en 1877 y obra de los escultores Hamel y Lecomte de Ruan. Confiere el primer premio otorgado por el Comité Central de la Vacuna del Departamento del Norte. Plata 41 mm. de diámetro, medalla número 590 del catálogo de Freeman. [31] (Figura 14-b)



Fig. 13 - Niña oriental no vacunada, con las lesiones típicas de la viruela. Reproducida con autorización de las Editiones Roche de Basle publicistas del libro de Schreiber y Karl-Mathis:"Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine". 1987

De las medallas acunadas en Francia durante el siglo XIX la que reproducimos en las figuras 15-a y 15-b es una de las más populares y hermosas. En el anverso el busto de Louis Philippe, obra del escultor F. Cacqué, en el reverso la figura parada de Esculapio con el brazo derecho en su bastón y el izquierdo sobre el hombro izquierdo de la Venus de Medicis en cuyo brazo izquierdo se observa un vendaje cubriendo el área de vacunación. A los lados, más pequeñas, las figuras de una vaca y de una lanceta. Esta bella escultura





Fig. 14-a, 14-b - Medalla francesa del 1877 por Hamel y Lecomte con el busto de Jenner, para premiar servicios en las campañas de vacunación. Colección del autor.

es obra de F. Andrieu cuando D.F. Denon dirigía la casa de moneda de París en 1822.(Medalla número 579 del catálogo de Freeman)[31] (Medallas número 4591 y la 4594 del catálogo de Storer.[32] (Plata, 41mm. de diámetro).

Otra medalla francesa bastante popular, obra del escultor A.Depaulis se distribuyó en la década de 1830-40 a los médicos del servicio de beneficencia de París por su labor de vacunación. Módulo de 33mm.



Fig. 15-a, 15-b - Medalla francesa acuñada durante el reinado de Louis Philippe (1773 1850), presenta además del busto del monarca una interesante alegoría del dios de la medicina, Esculapio con la Venus de Medicis. Colección del autor.

En el anverso demuestra una vaca andante hacia la izquierda y sobre ella una lanceta y un tubo de vacuna. En la base la frase Ex Insperato Salus. Al reverso, entre ramas de roble, la inscripción Vaccinations Municipales de París. MDCCXIV. (Medalla número 597 del catálogo de Freeman[31] y números 4649-52 del catálogo de Storer)[32] (Fig.16-a y 16-b). Bohemia acuñó en 1803 una medalla de 27mm. en plata, cobre y bronce obra del escultor A. Guillemard para conmemorar la campaña de prevención de la viruela. En el anverso una mujer





Fig. 16-a, 16-b - Esta otra medalla también acuñada en Francia premia la labor de los médicos de París por sus servicios de vacunación contra la viruela, Colección del autor.

hincada señala el brazo vacunado del niño. A su lado un florero con el escudo de Bohemia y arriba, al centro, el ojo de Dios. En el reverso el bastón de Esculapio entre ramas de laurel y roble. (Medalla número 4579 del catálogo de Storer[32] (Figs. 17-a y 17-b)

La Presidential Art Medals, Inc. de Englewood, Ohio produjo, hace varias décadas, una serie de cincuenta medallas de 1 3/4" diámetro(44mm.) en plata y bronce para honrar a Grandes Hombres de la Medicina. El escultor de las mismas, Abram Belskie estudió arte en varias ciudades europeas incluyendo su ciudad natal Londres antes de venir a los Estados Unidos contratado por el New York Medical College.

Una de estas medallas honra, desde luego, a Edward Jenner y la reproducimos en las figuras 18-a y 18-b. La nuestra es en bronce y en el anverso se reproduce el busto de Jenner debajo de su nombre y entre las fechas de su nacimiento y muerte. En el borde inferior la frase "Prevention of Smallpox". El reverso nos demuestra a Jenner en el acto de vacunación de un niño y atrás la clásica vaca. Las fechas de la primera vacunación, 1796, y de la publicación de sus experiencias, 1798. La medalla como se puede apreciar, es como todas las de la serie, una verdadera obra de arte.

Otra serie, menos conocida aunque no menos





Fig. 17-a, 17-b - Otros países europeos entre ellos Bohemia también conmemoraron las campañas de prevención de la viruela. Esta del ano 1803. Medalla de nuestra colección.





Fig. 18-a, 18-b - Medalla acuñada en los Estados Unidos en la década de 1960, una de una serie de cincuenta dedicada a los grandes hombres de la medicina. Medalla de nuestra colección.

artística fue la que realizó el escultor portugués Armindo Viseu para la casa Gravarte de Lisboa, el mismo artista y la misma casa que acuñó la medalla conmemorativa del Dr. Manuel de la Pila Iglesias para la Academia Médica del Sur. En bronce, diámetro de 70mm., vemos el busto de un Jenner más delgado, entre vacas y rostros de humanos vacunándose. El reverso con inscripción alusiva en portugués, las fechas de nacimiento y muerte de Jenner y alegorías relativas a la profesión médica.(Figs.19-a y 19-b)



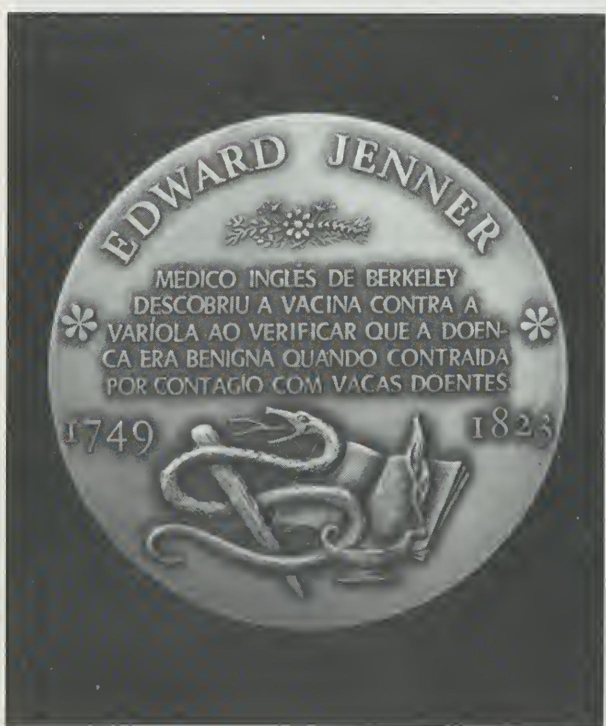


Fig. 19-a, 19-b - Medalla reciente de Portugal también honrando grandes figuras de la Medicina entre ellas a Jenner. Pieza de nuestra colección y referimos al lector al texto del artículo donde hacemos una detallada descripción de la misma.

La numismática médica ha demostrado ser un magnífico vehículo para el estudio de la historia de la medicina. En forma gráfica, compacta y artística una medalla o un medallón (medalla mayor de 2 1/2 pulgadas de diámetro) recoge para la posteridad fechas, eventos, personajes, etc...dignos todos de ser recordados. Aventajan a otros medios gráficos en su perdurabilidad, pues los materiales de que están hechas- bronce, cobre, plata, oro, etc. toleran mejor el mal tiempo y el mal trato.

Summary: **Smallpox was a dreaded disease because of its high morbidity and mortality. Thanks to the discovery of vaccination by Edward Jenner at the end of the 18th century this disease became preventable. Nowadays it has been erradicated and vaccination is not even required.**

The history and geography of smallpox is discussed along with its influence in art especially numismatics and iconography.

Bibliografía

1. **Schreiber, W., Karl Mathis, F.**- Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine. Ed. Roche,Second Revised Ed., Basle. 1987: 117
2. **Schreiber, W., Karl Mathis, F.**- Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine. Ed. Roche,Second Revised Ed.,Basle. 1987: 118
3. **Schreiber, W., Karl Mathis, F.**- Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine. Ed.Roche, Second Revised Ed.,Basle 1987:118
4. **Schreiber, W., Karl Mathis, F.**- Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine. Ed. Roche, Second Revised Ed.,Basle 1987: 118
5. **Schreiber, W., Karl Mathis, F.**- Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine. Ed. Roche,Second Revised Ed.,Basle 1987:118
6. **Ackernecht, E.**- History & Geography of the Most Important Diseases. Harfner,New York. 1965:62
7. **A.R.: Razi:** A Treatise on Smallpox and Measles. Greenhill WA(ed.trans.) London, The Sydenham Soc. 1848(0p.cit.by Behbehani,A.(8)
8. **Behbehani, A.**- Rhazes. The Original Portrayer of Smallpox,J.A.M.A.- 1984 -252: 3156-59.
9. **Ackernecht, E.**- History & Geography of the Most Important Diseases.Harfner,New York. 1965:62
10. **Ackernecht, E.**- History & Geography of the Most Important Diseases.Harfner,New York. 1965:63
11. **Schreiber,W., Karl Mathis, F.**- Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine. Ed. Roche,Second Revised Ed.,Basle 1987:123
12. **Quevedo Báez, M.**- Historia de la Medicina y Cirug~a de Puerto Rico- Asociación Médica de P.R.- 1946- I:63
13. **Arana Soto, Salvador**- Historia de la Medicina Puertorriquena (hasta 1898)San Juan, Puerto Rico.1974:46
14. **Arana Soto, Salvador**- La Sanidad en Puerto Rico(hasta 1898)San Juan,P.R.-1978:25
15. **Coll y Toste, C.**- Los Primeros Casos de Viruelas en la Isla- Boletín Histórico de Puerto Rico. IX: 147

16. **Ackernecht, E.**- History & Geography of the Most Important Diseases. Harfner,New York. 1965: 63
17. **Ackernecht, E.**- History & Geography of the Most Important Diseases. Harfner,New York. 1965: 63
18. **Baxby D.**- Jenner's Smallpox Vaccine. Heineman. London-1981: 12- 13 .
19. **Schreiber, W., Karl Mathis, F.**- Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine. Ed. Roche, Second Revised Ed., Basle. 1987: 123
20. **Schreiber W.,Karl Mathis, F.**- Infectio. Infectious Diseases in the History of Medicine. Ed. Roche, Second Revised Ed.,Basle-1987:127
21. **Osler, W.** - The Evolution of Modern Medicine. Yale Univ. Press. 1923:199.
22. **Jenner, E.**- An Inquiry into The Causes and Effects of the Variolae Vaccinae. London 1978- Facs. Ed. The Classics of Med. Libr. Birmingham. 1978.
23. **Ackernecht, E.**-History and Geography of the Most Important Diseases. Harfner. New York. 1965: 62
24. **Marti-Ibáñez, F.**- Ariel, The Epic of Medicine - M.D., The Med. Newsmagazine.1959: 165-66
25. **Rigau Pérez, J.G.**- El Doctor Francisco Oller. Bol. Asoc.Med. P .Rico- 1978:70-121-130
26. **Rigau Pérez, J.G.**- El Doctor Francisco Oller. Bol. Asoc.Med.P. Rico-1978:70-121-130.
27. **Schendel, G., Alvarez - Amézquita, J., Bustamante, M.**- Medicine in Mexico. Univ. of Texas Press, Austin - 1968:108-12.
28. **Arana Soto, S.**-Historia de la Medicina Puertorriquena (hasta 1898) San Juan,P. R. 1974: 174
29. **Taylor, Rene et al.**- Francisco Oller. Un Realista del Impresionismo. Museo de Arte de Ponce, 1983: 155.
30. **Reich,Joseph P.**- Smallpox in Medals. Ciba Symposia. Jan.-Feb.- 1948:818
31. **Freeman, S.E.**-Medals Related to Medicine and Allied Sciences in the Numismatic Collection of The Johns Hopkins Univ.Evergreen House Found.Baltimore 1963.
32. **Storer, H.S.**- Medicina in Numis. Ed. Malcolm Storer,M.D.-Wright and Potter Print.Co. Boston - 1931

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals

*Edward J. Huth. M.D.

International Committee of Medical Journal Editors*

In January 1978 a group of editors from some major biomedical journals published in English met in Vancouver, British Columbia, and decided on uniform technical requirements for manuscripts to be submitted to their journals. These requirements, including formats for bibliographic references developed for the Vancouver group by the National Library of Medicine, were published in three of the journals early in 1979. The Vancouver group evolved into the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). At the October 1981 meeting the requirements were revised slightly and published in a second edition in 1982. Since then the group has issued several separate statements, and these have been incorporated into the main part of this, the third, edition.

Over 300 journals have agreed to receive manuscripts prepared in accordance with the initial, previously published, requirements. It is important to emphasize what these requirements imply and what they do not.

Firstly, the requirements are instructions to authors on how to prepare manuscripts, not to editors on publication style. (But many journals have drawn on these requirements for elements of their publication styles).

Secondly, if authors prepare their manuscripts in the style specified in these requirements, editors of the participating journals will not return manuscripts for changes in these details of style. Even so, manuscripts may be altered by journals to conform with details of their own publication styles.

Thirdly, authors sending manuscripts to a participating journals should not try to prepare them in accordance with the publication style of that journal but should follow the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals." Nevertheless, authors "must also follow the instruction to authors in the journal as to what topics are suitable for that journal and the types of papers that may be submitted (for example, original articles, reviews, case reports). In addition, the journal's instructions are likely to contain other requirements unique to that joumal, such as number of copies of manuscripts, acceptable languages, Iength of articles, and approved abbreviations.

Participating journals are expectcd to state in their instructions to authors that their requirements are in accordance with "Uniform Requirements of Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" and to cite a published version.

This document will be revised at intervals. Inquires and comments from Central and North America about these requirements should be sent to Edward J. Huth, M.D., *Annals of Internal* Medicine. 4200 Pine Street. Philadelphia. PA 19104. USA; those from other regions should be sent to Stephen P. Lock, M.D., *British Medical Journal*. British Medical Association, Tavistock Square, London WCIH 9JR. United Kingdom. Note that these two journals provide secretarial services for the International Committee of Medical Joumal Editors; they do not handle manuscripts intended for other journals. Papers intended for other journals should be sent directly to the offices ot those journals.

Summary of Requirements

Type the manuscript double spaced, including title page, abstract, text, acknowledgments, references, tables, and legends.

Each manuscript component should begin on a new page, in the following sequence.

- Title page
- Abstract and key words
- Text
- Acknowledgments
- References
- Tables: each table, complete with title and footnotes, on a separate page
- Legends for illustrations

Illustrations must be good-quality, unmounted glossy prints usually 127by 173 mm (5 by 7 in.) but no larger than 203 by 254 mm (8 by 10 in.).

Submit the required number of copies of manuscript and figures (see journal's instructions) in a heavy-paper envelope. The submitted manuscript should be accompanied by a covering letter, as described under "Submission of Manuscripts," and pemmissions to reproduce previously published materials or to use illustrations that may identify human subjects.

Follow the journal's instruccions for transfer of copy right. Authors should keep copies of everything submitted.

Prior and Duplicate Publication

Most journals do not wish to consider for publication a paper on work that already has been reponed in a published

---

**Annals of Internal Medicine, Kathleen King. M.R.C. Path.: The Medical Journal of Australia Stephen P. Lock, M.D.: British Medical Journal: George D. Lundberg, M.D.: Journal of the American Medical Association: Ian Munro, M.B.: The Lancer: Magne Nylenna, M.D.: Tidskrift for Den Norske Laegeforening: Roy Rada, M.D.: Index Medicus: Arnold S. Relman, M.D.: New England Journal of Medicine: Povl Rus, M.D.: Journal of the Danish Medical Association and Danish Medical Bulletin: Richard G. Robinson, Ch.M.: New Zealand Medical Journal: Bruce P. Squires, M.D.: Canadian Medical Association Journal, Dr. Ilkka Vartiovaara: Finnnish Medical Journal: Malcolm S. M. Watts, M.D.: The Western Journal of Medicine.*

• *Citations of this document should be to one of the sources listed below: INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS. Uniform requirements of manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med. 1988: 108:258-265*
INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS. Uniform requirements of manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988: 296 [In press]

paper or is described in paper submitted or accepted for publication elsewhere. This policy does not usually preclude consideration of a paper that has been rejected by another journal or of a complete report that follows publication of a preliminary report, usually in the form of an abstract. When submitting a paper, an author should always make a full statement to the editor about all submissions and previous reports that might be regarded as prior or duplicate publication of the same or very similar work. Copies of such material should be included with the submitted paper to help the editor decide how to deal with the matter.

Multiple publication—that is, the publication more than once of the same study results, irrespective of whether the wording is the same—is rarely justified. Secondary publication in another language is one possible justification, provided the following conditions are met.

(a) The editors of both journals concerned are fully informed; the editor concerned with secondary publication should have a photocopy, reprint, or manuscript of the primary version.
(b) The priority of the primary publication is respected by a publication interval of at least two weeks.
(c) The paper for secondary publication is written for a different group of readers and is not simply a translated version of the primary paper; an abbreviated version will often be sufficient.
d) The secondary version reflects faithfully the data and interpretations of the primary version.
(e) A footnote on the title page of the secondary version informs readers, peers. and documenting agencies that the paper was edited, and is being published, for a national audience in parallel with a primary version based on the same data and interpretations. A suitable footnote might read as follows: "This article is based on a study first reponed in the [title of journal, with full reference]".

Multiple publication other than as defined above is not acceptable to editors. If authors violate this rule, they may expect appropriate editorial action to be taken.

Preliminary release, usually to public media, of scientific information described in a paper that has been accepted but not yet published is a violation of the policies of many journals. In a few cases, and only by arrangement with the editor, preliminary release of data may be acceptable, for example, to warn the public of health hazards.

Preparation of Manuscript

Type the manuscript on white bond paper, 216 by 279 mm(81/2 by 11 in.) or ISO A4(212 by 297 mm), with margins of at least 25mm (1 in.) Type only on one side of the paper. Use double spacing throughout, including title page, abstract, text, acknowledgment, references, tables, and legends for illustrations. Begin each of the following sections on separate pages; title page, abstract and key words, text, acknowledgment, references, individual tables, and legends. Number pages consecutively, beginning with the title page. Type the page number in the upper or lower right-hand corner of each page.

Title Page

The title page should carry 1) the title of the article, which should be concise but informative: 2) first name, middle initial, and last name of each author, with highest academic degree(s) and institutional affiliation; 3) name of department(s) and institution(s) to which the work should be attributed: 4) disclaimers, if any; 5) name and address of author responsible for correspondence about the manuscript: (6) name and address of author to whom requests for reprints should be addressed, or statement that reprints will not be available from the authors; 7) the source(s) of support in the form of grants, equipment, drugs, or all of these: and 8) a short running head or footline of no more than 40 characters (count letters and spaces) placed at the food of the title page and identified.

Authorship

All persons designated as authors should qualify for authorship. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content.

Authorship credit should be based only on substantial contributions to (a) conception and design, or analysis and interpretation of data: (b) drafting the article or revising it critically for important intellectual content: and on (c) final approval of the version to be published. Conditions (a), (b), and (c) must all be met. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship. General supervision of the research group is also not sufficient for authorship. Any part of an article critical to its main conclusions must be the responsibility of at least one author.

A paper with corporate (collective) authorship must specify the key persons responsible for the article; others contributing to the work should be recognized separately (see Acknowledgments and Other Information).

Editors may require authors to justify the assignment of authorship.

Abstract and Key Words

The second page should carry an abstract of no more than 150 words. The abstract should state the purposes of the study or investigation; basic procedures (selection of study subjects or experimental animals, observational and analytic methods); main findings (give specific data and their statistical significance, if possible); and the principal conclusions. Emphasize new and important aspects of the study or observations.

Below the abstract, provide, and identify as such, 3 to 10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing your article and that may be published with the abstract. Use terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of *Index Medicus:* if suitable MeS H terms are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.

Text

The text of observational and experimental articles is usually—but not necessarily—divided into sections with the headings Introduction, Methods, Results, and Discussion. Long articles may need subheadings within some sections to clarify their content, especially the Results and Discussion sections. Other types of articles such as

case reports, reviews, and editorials are likely to need other formats. Authors should consult individual journals for further guidance.

Introduction: State the purpose of the article. Summarize the rationale for the study or observation. Give only strictly pertinent references, and do not review the subject extensively. Do not include data or conclusions from the work being reported.

Methods: Describe your selection of the observational or experimental subjects (patients or experimental animals. including controls) clearly. Identify the methods, apparatus (manufacturer's name and address within parenthesis marks [round brackets]), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Give references to established methods, including statistical methods (see below); provide references and brief descriptions for methods that have been published but are not well known; describe new or substantially modified methods. give reasons for using them, and evaluate their limitations. Identify precisely all drugs and chemicals used, including generic name(s), dose(s), and route(s) of administration.

Ethics: When reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional or regional) or with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. Do not use patients' names, initials, or hospital numbers, especially in any illustrative material. When reporting experiments on animals indicate whether the institution's or the National Research Council's guide for, or any national law on, the care and use of laboratory animals was followed.

Statistics: Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reponed results. When possible, quantify findings and present then with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid sole reliance on statistical hypothesis testing, such as the use of P values, which fails to convey important quantitative information. Discuss eligibility of experimental subjects. Give details about randomization. Describe the methods for, and success of, any blinding of observations. Report treatment complications. Give numbers of observations. Report losses to observation (such as dropouts from a clinical trial). References for study design and statistical methods should be to standard works (with pages stated) when possible rather than to papers where designs or methods were originally reported. Specify any general use computer programs used.

Put general descriptions of methods in the Methods section. When data are summarized in the Results section, specify the statistical methods used to analyze them. Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess its support. Use graphs as an alternative to tables with many entries: do not duplicate data in graphs and tables. Avoid non-technical uses of technical terms in statistics, such as "random" (which implies a randomizing device), "normal." "significant," "correlation," and "sample." Define statistical terms, abbrevations, and most symbols.

Results: Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all the data in the tables, illustrations, or both: emphasize or summarize only important observations.

Discussion: Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. Do not repeat in detail data or other material given in the Introduction or the Results section. Include in the Discussion section the implications of the findings and their limitations, including implications for future research. Relate the observations to other relevant studies. Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statement and conclusions not completely supported by your data. Avoid claiming priority and alluding to work that has not been completed. State new hypotheses when warranted, but clearly label them as such. Recommendations, when appropriate, may be included.

Acknowledgements

At an appropriate place in the article (title-page foot note or appendix to the text; see the journal's requirement) one or more statements should specify: (a) contributions that need acknowledging but do not justify authorship, such as general support by a departmental chairman; (b) acknowledgements of technical help; (c) acknowledgments of financial and material support, specifying the nature of the support; (d) financial relationships that may pose a conflict of interest.

Persons who have contributed intellectually to the paper but whose contributions do not justify authorship may be named and their function or contribution described, for example, "scientific adviser," "critical review of study proposal," "data collection," "participation in clinical trial." Such persons must have given their permission to be named. Authors are responsible for obtaining written permission from persons acknowledged by name because readers may infer their endorsement of the data and conclusions.

Technical help should be acknowledged in a paragraph separate from those acknowledging other contributions.

References

Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the next. Indentify references in text, tables, and legends by arabic numerals within parenthesis marks. References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with a squence established by the first identification in the text of the particular table or illustration.

Use the style of the examples below, which are based on the formats used by the U.S. National Library of Medicine in Index Medicus. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in *Index Medicus*. Consult *List of Journals Indexed in Index Medicus*, published annually as a separate publication by the Library and as a list in the January issue of *Index Medicus:* also see the list of journal titles and abbreviated titles at the end of this document.

Try to avoid using abstracts as references; "unpublished observations" and personal communi-cations" may not be used as references, although references to written, not oral, communications may be inserted (within parenthesis marks) in the text. Include among the references papers accepted but not yet published; designate the journal and add "in press" (within parenthesis marks). Information from manuscripts submitted but not yet accepted should be cited in the text as "unpublished observations" (within parenthesis marks).

The references must be verified by the author(s) against the original documents. Examples of correct forms of references are given below.

Journals

1. Standard Journal Article (List all authors when six or less: when seven or more, list only first three and add et al).
You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, blosting and vomiting. Gastroenterology 1980; 79:311-4
2. Corporate Author
The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team; Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. Lancet 1977; 2:242-4
3. No Author Given
Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas [Editorial]. Br. Med J 1981; 283:628
4. Journal Supplement
Mastri AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. Ann Intem Med 1980; 92(2 Pt 2):316-8 Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demostration of splenic activity by bone marrow scan [Abstract]. Blood 1979; 54(Suppl 1):26a.
5. Joumal Paginated by Issue
Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Hosp Pract 1981; 16(Sep):24-5

Books and Other Monographs

6. Personal Author(s)
Eisen HN. Immunology: and introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974; 406
7. Editor, Compiler, Chairman as Author
Dausset J. Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard. 1973; 12-8
8. Chapter in a Book
Weinstein L. Swanz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974; 457-72
9. Published Proceeding Paper
DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodefciency wiht an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R.eds. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974: 44-6
10. Monograph in a Series
Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. In: Harris CC, ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press, 1980:54-6. (Stoner GD, ed. Methods and perspectives in cell biology; vol 1).
11. Agency Publication
Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States-1975. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1978; DHEW publication no. (PHS)78-1785, (Vital and health statistics; series 13: no 34)
12. Dissertation or Thesis
Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen [Dissertion]. Berkeley, California: University of California, 1965. 156 p.

Other Articles

13. Newspaper Article
Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlokc mysteries of the brain: discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. How the messengers work. Wall Street Joumal 1977 Aug 12:1(col 1), l0(col 11).
14. Magazine Article
Roueche B. Annals of medicine: the Santa Claus culture. The New Yorker 1971 Sep 4:66-81

Tables

Type each table double spaced on a separated sheet. Do not submit tables as photographs. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. Give each column a short or abbreviated heading. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes all non standard abbreviations that are used in each table. For footnotes, use the following symbols, in this sequence: *, †,+ §, II, II, **, ††,...

Identify statistical measures of variations such as standard deviation and standard error of the mean.

Do not use internal horizontal and venical rules.

Be sure that each table is cited in the text.

If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge fully.

The use of too many tables in relation to the length of the text may produce difficulties in the layout of pages. Examine issues of the journal to which you plan to submit your paper to estimate how many tables can be used per 1000 words of text.

The editor, on accepting a paper, many recommend that additional tables containing important back-up data too extensive to publish be deposited with an archival service, such as the National Auxiliary Publication Service (NAPS) in the United States, or made available by the authors. In that event. an appropriate statement will be added to the text. Submit such tables for consideration with the paper.

Ilustrations

Submit the required number of complete sets of figures. Figures should be professionally drawn and photographed: freehand or typewritten lettering is unacceptable. Instead of original drawings, roentgenograms, and other material, send sharp, glossy black-and-white photographic prints, usually 127 by 173 mm (5 by 7in.) but no larger than 203 by 254 mm (8 by 10 in.). Letters, numbers, and symbols should be clear and even throughout, and of sufficient size that when reduced for publication each item will still be legible. Titles and detailed explanations belong in the legends for illustrations, not on the illustrations themselves.

Each figure should have a label pasted on its back indicating the number of the figure, author name, and the top of the figure. Do not write on the back of the figures, or scratch or mark them using paper clips. Do not bend figures

or mount them on cardboard. Photomicrographs must have internal scale markers. Symbols, arrows, or letters used in the photomicrographs should contract with the background.

If photographs of persons are used, either the subjects must not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the photograph.

Figures should be numbered consecutively according to the order in which they have been first cited in the text. If a figure has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. Permission is required, irrespective of authorship or publisher, except for documents in the public domain.

For illustrations in color, ascertain whether the journal requires color negatives, positive transpa-rencies, or color prints. Accompanying drawings marked to indicate the region to be reproduced may be useful to the editor. Some journals publish illustrations in color only if the author pays for the extra cost.

Legends for Illustrations

Type legends for illustrations double spaced, starting on a separate page, with arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are use to identify parts of the illustrations, identify and explain each one clearly in the legend. Explain internal scale and identify method of staining in photomicrographs.

Units of Measurement

Measurements of length, weight, and volume should be reported in metric units (metre, kilogram, litre) or their decimal multiples.

Temperatures should be given in degrees Celsius. Blood pressures should be given in millimetres of mercury.

All hematologic and clinical chemistry measure-ments should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Editors may request that alternative or non-SI units be added by the author before publication.

Abbreviations and Symbols

Use only standard abbreviations. Avoid abbrevia-tions in the title and abstract. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

Submission of Manuscripts

Mail the required number of manuscript copies in a heavy-paper envolope, enclosing the manuscript copies and figures in cardboard, if necessary, to prevent bending of photographs during mail handling. Place photographs and transparencies in a separate heavy-paper envelope.

Manuscripts must be accompanied by a covering letter. This must include (a) information on prior or duplicate publication or submission elsewhere of any part of the work; (b) a statement of financial or other relationships that might lead to a conflict of interest; (c) a statement that the manuscript has been read and a approved by all authors: and (d) the name, address, and telephone number of the corresponding author, who is responsible for communicating with the other authors about revisions and final approval of the proofs. The letter should give any additional information that may be helpful to the editor, such as the type of article in the particular journal the manuscript represents and whether the author(s) will be willing to meet the cost of reproducing color illustrations.

The manuscript must be accompanied by copies of any permissions to reproduce published material, to use illustrations or report sensitive personal information of identifiable persons, or to name persons for their contributions.

Participating Journals

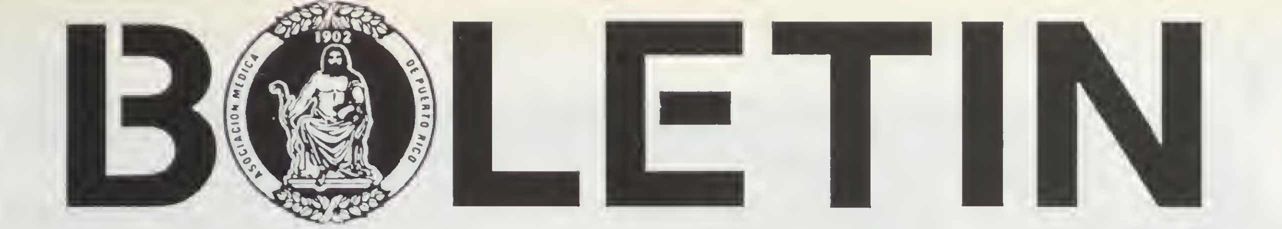
The journals listed in Table I are those that notified the ICMJE of their willingness to consider for publication manuscripts prepared in accordance with the guideance given in the second (1982) edition of the Uniform Requirements for the Submission of Manuscripts to Biomedical Journals. Their listing here does not imply that they endorse this present version (3rd) of "Uniform Requirements...". The *Index Medicus* abbreviations for journal titles are given within square brackets.

Table I - Journals Participating in the Uniform Requirements Agreement

Acta Médica Coliombiana [Acta Med. Colomb]
Acta Orthopaedica Scandinavica [Acta Orthop Scand]
Acta Paediatrica Japonica [Acta Paediatr Jpn (Overseas)]
Acta Paediatrica Scandivavica [Acta Paediatr Scand]
Acta Pharmacologica Sinica [Acta Pharmacol Sin]
Activox [Activox]
AIDS: An International Bominthly Journal [AIDS]
American Family Physician [Am Fam Physician]
The American Journal of Cardiology [Am J Cardiol]
The American Journal of Clinical Nutrition [Am J Clin Nutr]
American Journal of Diseases of Children [Am J Dis Child]
The American Journal of Emergency Medicine [Am J Emerg Med]
American Journal of Epidemiology [Am J Epidemiol]
American Journal of Hospital Pharmacy [Am J Hosp Pharm]
The American Journal of Human Genetics [Am J Hum Genet]
The American Journal of Medicine [Am J Med]
American Journal of Obstetrics and Gynecology [Am J Obstet Gynecol]
American Journal of Optometry and Physiological Optics [Am J Optom Physiol Opt]
The American Journal of Pathology [Am J pathol]
The American Journal of Phychiatry [Am J Psychiatry]
The American Journal of Public Health [Am J Public Health]
AJR: American Journal of Roentgenology [Am J Roentgenol]
The American Journal of Surgery [Am J Surg]
American Review of Respiratory Disease [Am Rev Respir Dis]
The American Surgeon [Am Surg]
Anaesthesia [Anaesthesia]
Anaesthesia and Intensive Care [Anaesth Intensive Care]
Anaesthesia and Analgesia [Anesth Analg]
Annals of Clinical Biochemistry [Ann Clin Biochem]
Annals of Clinical and Laboratory Science [Ann Clin Lab Sci]
Annals of Internal Medicine [Ann Intern Med]
The Annals of Otology, Rhinology and Larynogology [Ann Otol Rhinol Laryngol]
Annals of the Rheumatic Diseases [Ann Rheum Dis]
The Annals of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada [Ann R Coll Physicians Surg Can]
Annals of the Royal College of Surgeons of England [Ann R Coll Surg Engl]
Annals of Surgery [Ann Surg]
The Annals of Thoracic Surgery [Ann Thorac Surg]

Annals of Tropical Paediatrics [Ann Trop Paediatr]
Archives of Dermatology [Arch Dermatol]
Archives of Disease in Childhood [Arch Dis Child]
Archives of General Psychiatry [Arc Gen Psychiatry]
Archives of Internal Medicine [Arch Intern Med]
Archives of Neurology [Arch Neurol]
Archives of Ophthalmology [Arch Ophthalmol]
Archives of Otolarynogology-Head and Neck Surgery [Arch Otolaryngol]
Archives of Pathology and Laboratory Medicine [Arch Pathol Lab Med]
Archives of Surgery [Arch Surg]
Archivos de Investigación Médica [Arch Invest Med (Mex)]
Arizona Medicine [Ariz Med]
Arteriosclerosis: A Journal of Vascular Biology and Thrombosis [Arteriosclerosis]
Australasian Journal of Dermatology [Australas J Dermatol]
Australian and New Zealand Journal of Medicine [Aust NZ J Med]
Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology [Aust NZ J Ophthalmol]
The Australian and New Zealand Journal of Surgery [Aust NZ J Surg]
Australian Family Physician [Aust Fam Physician]
Australian Journal of Hospital Pharmacy [Aust J Hosp Pharm]
Australian Orthoptic Journal [Aust Orthopt J]
Australian Paediatric Journal [Aust Paediatr J]
Bangladesh Journal of Child Halth [Bangladesh J Child Health]
Bibliothek for Laeger [Bibl Laeger]
Biomedical Bulletin [Biomed Bull]
Boletín de Asociación Médica de Puerto Rico [Bol Asoc Med PR]
Boletín Médico del Hospital Infantil de Mexico [Bol Med Hosp Infant Mex]
Bordeaux Medical [Bord Med]
Brain and Development [Brain Dev]
British Dental Journal [Br Dent J]
British Heart Journal [Br Heart J]
British Homoeopathic Journal [Br Homoepath J]
British Journal of Anaesthesia [Br J Anaesth]
British Journal of Industrial Medicine [Br J In Med]
British Journal of Occupational Therapy [Br J Occup Ther]
British Journal of Ophthalmology [Br J Ophthalmol]
British Journal of Pain [Br J Pain]
British Journal of Rheumatology [Br J Rheumatol]
British Journal of Surgery [Br J Surg]
British Medical Bulletin [Br Med Bull]
British Medical Journal [Br Med J]
Bulletin of the Medical Library Association [Bull Med Libr Assoc]
British Osteopathic Journal [Br Osteopath J]
Bulletin of the World Health Organization [Bull WHO]
Canadian Family Physician [Can Fam Physician]
Canadian Journal of Anaesthesia [Can J Anaesthes]
Canadian Journal of Comparative Medicine [Can J Comp Med]
Canadian Journal of Public Health [Can J Public Health]
Canadian Journal of Surgery [Can J Surg]
Canadian Medical Association Journal [Can Med Assoc J]
Canadian Veterinary Journal [Can Vet J]
Cardiovascular Research [Cardiovasc Res]
Central African Journal of Medicine [Cent Afr J Med]
Cephalagia [Cephalalgia]
Chest [Chest]
Chinese Journal of Anesthesiology [Chin J Anesthesiol]
Chinese Journal of Cardiovascular Disease [Chin J Cardiovasc Dis]
Chinese Journal of Dermatology [Chin J Dermatol]
Chinese Journal of Digestion [Chin J Dig]
Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism [Chin J Endocrinol Metab]
Chinese Journal of Epidemiology [Chin J Epidemiol]
Chinese Journal of Experimental Surgery [Chin J Exp Surg]
Chinese Journal of Geriatology [Chin J Geriatol]
Chinese Journal of Hematology [Chin J Hematol]
Chinese Journal of Hospital Administration [Chin J Hosp Adm]
Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Disease [Chin J Ind Hyg Occup Dis]
Chinese Journal of Infectious Diseases [Chin J Infect Dis]
Chinese Journal of Internal Medicine [Chin J Intern Med]
Chinese Journal of Medical History [Chin J Med Hist]
Chinese Journal of Medical Laboratory Technology [Chin J Med Lab Technol]
Chinese Journal of Microbiology and Immunology [Chin J Microbiol Immuno]
Chinese Journal of Nephrology [Chin J Nephrol]
Chinese Journal of Neurology and Psychiatry [Chin J Neurol Psychiatr]
Chinese Journal of Neurosurgery [Chin J Neurosurg]
Chinese Journal of Nuclear Medicine [Chin J Nucl Med]
Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology [Chin J Obstet Gynecol]
Chinese Journal of Oncology [Chin J Oncol]
Chinese Journal of Ophthalmology [Chin J Ophthalmol]
Chinese Journal of Organ Transplantation [Chin J Organ Transplant]
Chinese Journal of Orthopedics [Chin J Orthop]
Chinese Journal of Otolaryngology [Chin J Otolaryngol]
Chinese Journal of Pathology [Chin J Pathol]
Chinese Journal of Pediatric Surgery [Chin J Pediatr Surg]
Chinese Journal of Pediatrics [Chin J Pediatr]
Chinese Journal of Physical Medicine [Chin J Phys Med]
Chinese Journal of Physical Therapy [Chin J Phys Ther]
Chinese Journal of Plastic Surgery and Burns [Chin J Plast Surg Burn]
Chinese Journal of Preventive Medicine [Chin J Prev Med]
Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection [Chin J Radiol Med]
Chinese Journal of Radiology [Chin J Radiol]
Chinese Journal of Stomatology [Chin J Stomatol]
Chinese Journal of Surgery [Chin J Surg]
Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases [Chin J Tuberc Respir Dis]
Chinese Journal of Urology [Chin J Urol]
Chronic Diseases in Canada [Chronic Dis Can]
Circulation [Circulation]
Clinica Chimica Acta [Clin Chim Acta]
Clinical Chemistry [Clin Chem]
Clinical and Experimental Optometry [Clin Exp Optom]
Clinical Diabetes [Clin Diabet]
Clinical and Investigative Medicine [Clin Invest Med]
Clinical Pediatrics [Clin Pediatr Phila]
Clinical Pharmacology and Therapeutics [Clin Pharmacol Ther]
Clinical Pharmacy [Clin Pharm]
Clinical Preventive Dentistry [Clin Prev Dent]
Community Dentistry and Oral Epidemiology [Community Dent Oral Epidemiol]
Community Medicine [Community Med]
Cuadernos del Hospital de Clínicas [Cua Hosp Clin]
Danish Dental Journal [Dan Dent J]
Danish Medical Bulletin [Dan Med Bull]
Diabetes [Diabetes]
Diabetes Care [Diabetes Care]
Diabetes Journal [Diabetes J]
Diabetología [Diabetología]
Diagnostic Cytopathology [Diagn Cytopathol]
Drug Intelligence and Clinical Pharmacy [Drug Intell Clin Pharm]
Environmental Medicine [Environ Med]
European Heart Journal [Eur Heart J]
European Journal of Cancer and Clinical Oncology [Eur J Cancer Clin Oncol]
European Journal of Clinical Investigation [Eur J Clin Invest]
European Journal of Respiratory Diseases [Eur J Respir Dis]
European Journal of Rheumatology and Inflammation [Eur J Rheumatol Inflamm]
Family Medicine [Fam Med]
Family Practice Research Journal [Fam Pract Res J]
The Finnish Medical Journal [Finn Med J]
Gastroenterology [Gastroenterology]
Gastrointestinal Endoscopy [Gastrointest Endosc]
Genitourinary Medicine [Genitourin Med]
Geriatrics [Geriatrics]
Gut [Gut]
Hawaii Medical Journal [Hawaii Med J]
Health Trends [Health Trends]
Hellenike Cheirougike [Heli Cheir]
Helleniki Iatrike [Hell Iatr]
Honk Kong Medical Technology Association Journal [Hong Kong Med Technol Assoc J]
Hospital Pharmacy [Hosp Pharm]
Iatrike [Iatrike]

Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology [Indian J Dermatol Venereol Lepr]
Indian Journal of Gastroenterology [Indian J Gastroenterol]
Indian Journal of Urology [Indian J Urol]
International Disability Studies [Int Disabil Stud]
International Journal of Epidemiology [Int J Epidemiol]
International Journal of Pediatric Nephrology [Int J Pediatr Nephrol]
International Surgery [Int Surg]
Israel Journal of Phychiatry and Related Sciences [Isr J Phychiatry Relat Sci]
JAMA (Chicago) [JAMA]
The Journal of Allergy and Clinical Immunology [J Allergy Clin Immunol]
Journal of the American College of Cardiology [J Am Coll Cardiol]
Journal of the American Med Association (see JAMA)
The Journal of Applied Nutrion [J Appl Nutr]
Journal of Bilogical Standardization [J Biol Stand]
Journal of the British Association for Immediate Care [J Br Assoc Immed Care]
Journal of the Canadian Association of Radiologists [J Can Assoc Radiol]
Journal of the Canadian Chiropractic Association [J Can Chirop Assoc]
Journal of Cardiovascular Surgery [J Cardiovasc Surg]
Journal of Chronic Diseases [J Chronic Diseases [J Chronic Dis]
Journal of Clinical Gastroenterology [J Clin Gastroenterol]
Journal of Clinical Pathology [J Clin Pathol]
Journal of the Danish Medical Association (see Ugeskrifft for Laeger)
The Journal of Diabetic Complications [J Diabetic Compl]
Journal of Diarrhoeal Disease Research [J Diarrhoeal Dis Res]
Journal of Epidemiology and Community Health [J Epidemiol Community Health]
Journal of the Faculty of Medicine Baaghdad [J Fac Med Baghdad]
Journal of the Institute of Medicine [J Inst Med]
Journal of the Irish College of Physicians and Surgeons [J Ir Coll Physicians Surg]
The Journal of Laboratory and Clinical Medicine [J Lab Clin Med]
The Journal of Maternal and Child Health [J Maternal Child Health]
Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics [J Manipulative Physiol Ther]
Journal of medical Ethics [J Med Ethics]
Journal of Medical Genetics [J Met Genet]
Journal of the National Cancer Institute [JNCI]
Journal of Neurology, Neurosurgery and Pssychiatry [J Neurol Neurosurg Psychiatry]
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology [J Neuropathol Exp Neurol]
The Journal of Nuclear Medicine Technology [J Nucl Med Technol]
The Journal of Palliative Care [J Palliat Care]
Journal of Pathology [J Pathol]
Journal of Pharmacy Technology [J Pharm Technol]
Journal of Psychosomatic Research [J Psychosom Res]
Journal of the Royal Army Medical Corps [J R Army Med Corps]
Journal of the Royal College of Physicians of London [J R Coll Physicians Lond]
Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburg [J R. CollSurg Edinb]
Journal of the Royal Naval Medical Service [J R Nav Med Serv]
Journal of the Vivekananda Institute of Medical Sciences [Vivekananda Inst Med Sci]
Lakartidningen [Lakartidningen]
The Lancet [Lancet]
Leprosy Review [Lepr Rev]
Malaysian Journal of Pathology [Malays J Pathol]
Manedsskrift for Praktisk Laergegerning [Manedsskr Prakt Laegegern]
Medicina Intensiva [Med Intensiv]
Medical Care [Med Care]
Medical and Pediatric Oncology [Med Pediatr Oncol]
The Medical Journal of Australia [Med J Aust]
Medical Laboratory Sciences [Med Lab Sci]
Medicina Clínica [Med Clin (Barc)]
Medicine (Oxford) [Medicine (Oxford)]
Millitary Medicine [Milit Med]
The Mount Sinai Journal of Medicine [Mt Sinai J Med (NY)]
National Medical Journal of China [Chung Hua I Hsuch-Tsa Chih]
Nederiands Tijschrift voor Geneeskunde [Ned Tijdschr Geneeskd]
Neurology [Neurology]
New Doctor [N Doctor]
The New England Journal of Medicine [N Engl J Med]
New York State Journal of Medicine [N Y State J Med]
New Zealand Family Physician [NZ Fam Physician]
New Zealand Journal of Medical Laboratory Technology [NZ J Med Lab Technol]
New Zealand Medical Journal [NZ Med J]
Newfoundland Medical Association Journal [Newfoundland Med Assoc J]
Nigerian Medical Journal [Niger Med J]
No To Hattatsu [No To Hattatsu]
Nordisk Medicine [Nord Med]
North Carolina Medical Journal [NC Med J]
Nosokomaka Chronica [Nosokom Chrom]
Nursing [Nursing]
Obstetrics and Gynecology [Obstet Gynecol]
Ophthalmology [Ophthalmology]
Otolaryngology and Head and Neck Surgery [Otolaryngology Head Neck Surg]
Papua New Guinea Medical Journal [Papua New Guinea Med J]
Pharmacy Management Combined with the American Journal of Pharmacy [Pharm Manage Comb Am J Pharm]
Pathology [Pathology]
Pediatric Emergency Care [Pediatr Emerg Care]
Peritoneal Dialysis Bulletin [Perit Dial Bull]
Pharmaceutisch Weekblad [Pharm Weekbl]
Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition [Pharm Weekbl (Sci)]
Pharmacological Research Communications [Pharmacol Res Comm]
Pharmacotherapy [Pharmacotherapy]
The Physician and Sports Medicine [Physician Sports Med]
Postgraduate Doctor - Africa [Postgrad Doctor Afr]
Postgraduate Doctor - Asia [Postgrad Doctor Asia]
Postgraduate Medical Journal [Postgrad Med J]
Postgraduate Medicine [Postgrad Med]
Psychiatria Fennica [Psychiatr Fenn]
Public Health [Public Health]
Puerto Rico Health Sciences Journal [PR Health Sci J]
Quarterly Journal of Medicine [Q J Med]
Radiology [Radiology]
Revista Chilena de Pediatría [Rev Chil Pediatr]
Revista Clínica Española [Rev Clin Esp]
Revista de Gastroenterología de Mexico [Rev Gastroenterol Mex]
Revista Española de Reumatología [Rev Esp Reumatol]
Revista Médica de Chile [Rev Med Chil]
Revista Médica del Intituto Mexicano del Seguro Social [Rev Med Inst Mex Seguro Soc]
Revista Mexicana de Anestesiología [Rev Mex Anestesiol]
Revista Mexicana de Radilogía [Rev Mex Radiol]
Salud Pública de México [Salud Pública Mex]
Saudi Medical Journal [Saudi Med J]
Scandinavian Journal of Dental Research [Scand J Dent Res]
Scandinavian Journal of Haemotology [Scand J Haematol]
Schumper Medical Quarterly [Schumpert Med Q]
Schwerzerische Medizinische Wochenschrifft [Schweiz Med Wochenschr]
Sexually Transmitted Disease [Sex Transm Dis]
Shinkei Byorigakul [Shinkei Byorigakul]
South African Medical Journal [S Afr Med J]
Southern Medical Journal [South Med J]
The Springfield Clinic Medical Bulletin [Springfild Clin Med Bull]
Sri Lankan Family Physician [Sri Lankan Fam Physician]
Thorax [Thorax]
Tiddsskrifr for den Norske Laegeforening [Tidsskr Nor Laegeforen]
Transaction - American Society for Artificial Internal Organs [Trans Am Soc Artif Intern Organs]
Transsfusion [Transfution]
Tropical Gastroenteroly [Trop Gastroenterol]
Ugeskrifr for Laeger [Ugeskr Laeger]
Ulster Medical Journal [Ulster Med J]
Undersea Biomedical Research [Undersea Biomed Res]
Veterinary Radiology [Vet Radiol]
The West Virginia Medical Journal [W Va Med J]
The Western Medical Journal of Medicine [West J Med]
WHO Chronicie [WHO Chron]
World Health Statistics Quarterly [World Health Stat Q]
World Medical Journal [World Med J]
Yale Journal of Biology and Medicine [Yale J Biol Med]



Instrucciones para los Autores*

El Boletín acepta para su publicación artículos relativos a medicina y cirugía y las ciencias afines. Igualmente acepta artículos especiales y correspondencia que pudiera ser de interés general para la profesión médica.

Se urge a los autores se esfuercen en perseguir claridad, brevedad, e ir a lo pertinente en sus manuscritos, no importa el tema o formato del manuscrito.

El artículo, si se aceptara, será con la condición de que se publicará únicamente en la revista.

Para facilitar la labor de revisión de la Junta Editora y la del impresor, se requiere de los autores que sigan las siguientes instrucciones:

Manuscrito

El manuscrito completo, incluyendo las leyendas y referencias deberán estar escritos en maquinilla a doble espacio; por un sólo lado de cada página, en TRIPLICADO y con amplio margen. En página separada deberá incluirse lo siguiente: título, nombre de autor(es) y su grado (ej.: MD, FACP), ciudad donde se hizo el trabajo, el hospital o institución académica, patrocinadores del estudio, y si un artículo ha sido leído en alguna reunión o congreso, así debe hacerse constar como una nota al calce.

El manuscrito debe comenzar con una breve introducción en la cual se especifique el propósito del mismo. Las secciones principales (como por ejemplo: materiales y métodos) deben identificarse con un encabezamiento en letras mayúsculas.

Artículos referentes a resultados de estudios clínicos o investigaciones de laboratorio deben organizarse bajo los siguientes encabezamientos: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Resumen (en español e inglés), Reconocimiento y Referencias.

Artículos referentes a estudios de casos aislados deben organizarse en la siguiente forma: Introducción, Materiales y Métodos si es aplicable, Observaciones del Caso, Discusión, Resumen (en español e inglés), Reconocimientos y Referencias.

Nomenclatura

Deben usarse los nombres genéricos de los medicamentos. Podrán usarse también los nombres comerciales, entre paréntesis, si así se desea. Se usará con preferencia el sistema métrico de pesos y medidas.

Tablas

Las tablas deben aparecer en hojas separadas. Estas deben incluir el título, y el número de la tabla debe estar en romano. Los símbolos de unidades deben limitarse al encabezamiento de las columnas. Se deben omitir líneas verticales en la tabla. Se usará en las tablas el mismo idioma en el cual está escrito el artículo. Deben limitarse las tablas a sólo aquellas que contribuyan al mejor entendimiento del manuscrito.

Ilustraciones

Las fotografías y microfotografías se someterán como copias en papel de lustre, sin montar o en transparencias. En el reverso de la figura debe aparecer el número de la figura (arábigo) y el autor. Debe indicarse la parte superior de la ilustración.

Resumen

Un abstracto no mayor de 150 palabras debe acompañar los manuscritos. Debe incluir los puntos principales que ilustren la substancia del artículo y la exposición del problema, métodos, resultados y conclusiones.

Referencias

Las referencias deben ser numeradas sucesivamente de acuerdo a su aparición en el texto. Los números deben aparecer en paréntesis al nivel de la línea u oración. Al final de cada artículo las referencias deben aparecer en el orden numérico en que se citan en el texto. Deben utilizarse solamente las abreviaturas para títulos de revistas científicas según indicadas en el "Cumulative Index Medicus" que publica la Asociación Médica Americana. Las referencias deben seguir el patrón que se describe a continuación.

1. Para artículos de revistas: Apellido(s) e iniciales del nombre del autor(es), título del artículo, nombre de la revista, año, volumen, páginas. Por ejemplo:
Villavicencio R: Soplos inocentes en pediatría, Bol Asoc Méd P Rico 1981; 73: 479-87
Si hay más de 7 autores, incluir los primeros 3 y añadir et al.

2. Para citación de libros donde el autor(es) del capítulo citado es a su vez el (los) editor(es): Apellido(s) e iniciales del autor(es), título del libro, número de edición, ciudad, casa editora, año y página. Por ejemplo:
Keith JD, Rowe RD, Vlad P: Heart disease in infancy and childhood, 3d. Ed., New York, MacMillan, 1978: 789

3. Para citación de libros donde el editor(es) no es el autor(es) del capítulo citado se añade el autor(es) del capítulo y el título del mismo. Por ejemplo:
Olley PM: Cardiac arrythmias; In: Keith JD, Rowe RD, Vlad P Eds. Heart disease in infancy and childhood, 3d Ed., New York, MacMillan, 1978: 275-301

Cartas al Editor

Se publicarán a discreción de la Junta Editora. Deben estar escritas en maquinilla a doble espacio, no deben ser mayores de 500 palabras, ni incluir más de cinco referencias.

**Estas "Instrucciones para los Autores" son de acuerdo a las normas establecidas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas en sus]Requisitos Uniformes para Manuscritos Sometidos a Revistas Bio-Médicas".*

Instructions to Authors*

The Bulletin will accept for publication contributions relating to the various areas of medicine, surgery and allied medical sciences. Special articles and correspondence on subjects of general interest to physicians will also be accepted. All material is accepted with the understanding that is to be published solely in this journal.

All authors are urged to seek clarity, brevity, and pertinence in the manuscripts regardless of subject or format.

In order to facilitate review of the article by the Editorial Board and the work of the printer, the authors must conform with the following instructions:

Manuscripts

The entire manuscript, including legends and references should be typewritten double spaced in TRIPLICATE with ample margins. A separate title page should include the following: title, authors and their degrees (e.g. MD, FACP), city where the work was done, hospital or academic instituríons, acknowledgement of financial sponsors, and if the paper has been at a meeting the place and date should be given.

The manuscripts should start with a brief introductory paragraph or paragraphs which should state its purpose. The main sections (for example, Materials and Methods) should be identified by heading in capital letters.

Articles reporting the results of clinical studies or laboratory investigation should be organized under the following headings: Introduction, Material and Methods, Results if indicated, Discussion, Summary in English and Spanish, Acknowledgments if any, and References.

Nomenclature

Generic names of drugs should be used; trade names may also be given in parenthesis, if desired. metric units of measurement should be used preferentially.

Tables

These should be typed on separate sheets with the title and table number (Roman) centered. Symbol for units should be confined to the column headings. Vertical lines should be omitted. The language used in the tables must be the same as that of the article. Include only those tables which will enhance the understanding of the article. They should supplement, not duplicate the text.

Figures

Photographs aand photomicrographs shoul be submitted as glossy prints, (unmounted) or slides. They should be labeled in the back with the name of the aaauthors and figure number (Arabic) and the top should be indicated. legend to the figures should be typed on a separate sheet.

Summary

An abstract not longer than 150 words should accompany all articles. it must include the main points that present the core of the article and the exposition of the problem, method, results, and conclusions.

References

These should be numbered serially as they appear in the text. The number should be enclosed in parenthesis on the line or writing and not as superscript numbers. At the end of the article references should be listed in the numerical order in which they are first cited in the text. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the "Cumulative Index Medicus" published by the American Medical Association. The correct forms of references are as given below:

1. For periodicals: Surname and initials of author(s), title of article, name of journal, year, volume, pages. For example:
Villavicencio R.: Soplos inocentes en pediatría. Bol Asoc Méd P Rico 1981; 73: 479-87
If there are more than 7 authors list only 3 and add et al.

2. For books when the authors of the cited chapter is at the same time the editor: Surname and initials of author(s), title, edition, city, publishing house, year and page. For example:
Keith JD, Rowe RD, Vlad P: Heart disease in infancy and childhood, 3d Ed., New York, MacMillan, 1978: 789

3. For chapter in book when the author of the chapter is not one of the editors:
Olley PM: Cardiac arrythmias: In: Keith JD, Rowe RD, Vlad P. Eds. Heart disease in infancy and childhood, 3d Ed. New York, MacMillan, 1978, 275-301

Letters to the Editor

Will be published at the discretion of the Editorial Board. They should be typewritten double-spaced, should not exceed 500 words nor more than five references.

**The above "Instructions to Authors" are according to the format required by the International Committee of medical Journal Editors in its "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".*

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

BOLETIN

VOL. 84 • NUM. 10 OCTUBRE 1992



In Memoriam

"Tu creatividad, enseñanza, visión y ejemplo ilumina nuestro sendero para continuar un sueño que inspiraste en nosotros..."

En el 1964 recibí una llamada en mi Bufete de Abogados de un señor que se identificó como el Doctor Cadilla.

Me informó que estaba organizando un grupo de médicos para construir un hospital en Bayamón y que el mutuo amigo, hoy fenecido, don Gabriel Canovas, le había sugerido mi nombre como abogado corporativo relacionado con el área de financiamientos.

En breves instantes de conversación capté el firme liderato del Dr. Arturo Cadilla y su sinceridad y buena voluntad hacia el objetivo que perseguía. Se inició una estrecha relación que duraría muchos años.



Comenzamos la ardua tarea de planificar, organizar, financiar y construir lo que hoy se conoce como el Centro Médico San Pablo en Bayamón, Puerto Rico. Este objetivo se consiguió luego de vencer muchos obstáculos burocráticos y actitudes entonces supra conservadoras de las fuentes de financiamiento.

En la década del 1960 se formaron en Puerto Rico ocho grupos interesados en construir hospitales. Sólo el Grupo de San Pablo sobrevivió y construyó el deseado hospital. Esta hazaña se debió principalmente a la intensa y dedicada labor realizada por el Dr. Arturo Cadilla, Jr.

¿Quién era este ilustre puertorriqueño y cuál es su legado a la clase médica y a las personas que estuvieron relacionadas con él? Veamos:

El Doctor Cadilla había, para el 1963, completado sus estudios postgraduados en Ortopedia y se desempeñaba como Profesor y Jefe de Departamento en la Escuela de Medicina de Puerto Rico y además ejercía exitosamente su profesión de cirujano ortopeda.

Pudo haberse dedicado cómodamente a ejercer estas funciones y llevar una vida cómoda y placentera.

Su alto sentido de servicio a la comunidad y su claro liderato lo llevaron a la organización y construcción del Hospital San Pablo, que abrió sus puertas en el 1976.

Como Presidente de su Junta de Directores y Director Médico Ejecutivo del hospital se dedicó completamente a dirigir y engrandecer esa institución que hoy es orgullo de la ciudad de Bayamón y de todo Puerto Rico.

El doctor Cadilla era un fino caballero, de profunda sensibilidad humana, líder firme, pero respetuoso y orientador. Su sentido de justicia y de equidad era la base de sus actuaciones. Nunca tomaba decisiones a priori. Siempre investigaba los hechos, oía a las personas concernidas y luego tomaba tranquilamente la decisión que creyera justa y equitativa según las circunstancias.

En el ámbito familiar fue un gran esposo y padre de familia preocupado por la seguridad moral, física y espiritual de su familia.

Como puertorriqueño era comedido al hacer expresiones que pudie-ran ofender a los que no creyeran como él. Fue un gran y excepcional admirador de los valores puertorriqueños y creía y ensalzaba el valor y la capacidad de los puertorriqueños para realizar hazañas.

En el plano personal era un amigo sincero, incondicional en el aprecio y en la defensa de sus amigos. Para mí fue un entrañable amigo y hermano espiritual.

Junto a mi familia tuve la dicha de disfrutar por 28 años de la amistad y el compañerismo del Doctor Cadilla y de su familia.

No tengo dudas que el legado dejado por el Doctor Cadilla entre sus colegas médicos, compañeros de trabajo en el Hospital San Pablo y sus amigos, servirá de viva recordación del maestro y de inspiración para emularlo. Arturo, que en paz descanses.

Lcdo. Juan L. Cruz Rosario
Presidente
Junta de Directores Hospital San Pablo

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

BOLETIN

1902 ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

OFICINAS ADMINISTRATIVAS
Asociación Médica de Puerto Rico
Ave. Fernández Juncos Núm. 1305 - Apartado 9387
Santurce, Puerto Rico 00908 · Tel (809) 721-6969

SUBSCRIPCIONES Y ANUNCIOS
Asociación Médica de Puerto Rico
Apartado 9387 · Santurce, Puerto Rico 00908
Tel. (809) 721-6969

Publicación mensual - $40.00 anuales. El Boletín se distribuye a todos los miembros de la Asociación Médica de Puerto Rico como parte de su cuota anual.
Todo anuncio que se publique en el Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico deberá cumplir con las normas establecidas por la Asociación Médica de Puerto Rico y la Asociación Médica Americana.
La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por los productos o servicios anunciados. La publicación los mismos no necesariamente implica el endoso de la Asociación Médica de Puerto Rico.
Todo anuncio para ser publicado debe reunir las normas establecidas por la publicación. Todo material debe entregarse listo para la imprenta y con sesenta días con anterioridad a su publicación. La AMPR no se hará responsable por material y/o artículos que no cumplan con estos requisitos.

U.S.A. Advertising Representative
State Medical Journal Advertising Bureau
711 South Blvd. Oak Park, Illinois, 60302

Todo artículo recibido y/o publicado está sujeto a las normas y reglamentos de la Asociación Médica de Puerto Rico. Ningún artículo que haya sido previamente publicado será aceptado para esta publicación. La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por las opiniones expresadas o puntos de vista vertidos por los autores, a menos que esta opinión esté claramente expresada y/o definida dentro del contexto del artículo.

Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico is published monthly for 440.00 per year by Asociación Médica de Puerto Rico. 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. Box 9387, Santurce, Puerto Rico 00908.
"POSTMASTER" Send address changes to Boletín Asociación Médica de Puerto Rico, 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. Box 9387, Santurce, Puerto Rico 00908.

Catalogado en Cumulative Index e Index Medicus.
Listed in Cumulative Index and Index Medicus.

Contenido


ampr
FUNDADO 1903


1902
ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

Mensaje del Presidente

Estimados colegas:

La Facultad Médica del Centro Médico San Pablo se siente muy orgullosa y honrada en auspiciar este Boletín para toda la comunidad médica de Puerto Rico y dedicado muy en especial a la memoria del Dr. Arturo Cadilla Viñas.

La creación de esta facultad comenzó para el año 1976 con cierto número de miembros y hasta el día de hoy contamos con aproximadamente 500 facultativos. El crecimiento profesional dentro de nuestra institución ha creado lo que es hoy el Centro Médico San Pablo, un centro hospitalario con todos los avances en la tecnología moderna.

Los logros obtenidos hasta el presente se lo debemos en gran parte a esta facultad, quienes han mantenido lo que nuestro maestro, amigo y fundador del Hospital San Pablo, el Dr. Arturo Cadilla, Jr. creó; un ambiente de respeto, cordialidad y profesionalismo ante los problemas.

El espíritu de superación que continúa en nuestro Centro es lo que ha infundido a que una facultad tan numerosa pueda estar unida y vele a su vez para que el Hospital San Pablo esté a la vanguardia en todos los adelantos modernos.

Sabemos que existen ciertas vicisitudes en nuestro diario vivir que son el reflejo de preocupaciones de todo facultativo que es el de velar por el bienestar de sus pacientes, como por el crecimiento profesional de nuestro Centro.

Entendemos que la mejor forma que se puede continuar con el desarrollo de un Centro, es practicar y ejercer una comunicación médico-administrativa estrecha en un ambiente de armonía y respeto. Así fue que creyó y lo practicó nuestro fundador, el Dr. Arturo Cadilla, Jr. (QEPD)

Felicito nuevamente a la Facultad Médica del Centro Médico San Pablo, de quien también me siento muy orgulloso de presidir.

Esperamos que ésto nos sirva de estímulo y exhortamos a otras facultades médicas e instituciones a que no dejen caer este espíritu de crecimiento en todo el sentido de la palabra.

El Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico debe continuar....

Rafael Campos Ruiz
Presidente Facultad Médica 1992
Centro Médico San Pablo

Nuestra Portada



En la imagen del atardecer se perfila el final de un periodo y el comienzo de otro. La Gaviota enmarca al viajero haciendo camino inspirando a otros a continuar su viaje...

Creación Portada

Vuelo libre, es obra del Dr. Anselmo Miranda, miembro del Departamento de Medicina Interna del Centro Médico San Pablo.

Reconocimiento

Estamos agradecidos de la valiosa contribución de Sarah I. Bonilla y Marilú Cadilla por su ayuda en la preparación de esta edición.

Editorial Asociación Médica de Puerto Rico (Octubre de 1992)

*Pedro M. Mayol, M.D., F.A.A.P., F.C.C.P., ABQAUPR
**Robert Hunter Mellado, M.D.

El Hospital San Pablo cumplió 16 años de fundado durante el mes de octubre. En los últimos años hemos sido testigos del desarrollo de nuestra Institución de un hospital de segunda instancia, a convertirse en un hospital supraterciario en varias áreas. Nos hacemos eco del sentir de la facultad de nuestro hospital al reconocer la visión de dos (2) de sus fundadores, el Dr. Arturo Cadilla (que en paz descanse) y el Lcdo. Juan L. Cruz Rosario, quienes han sido facilitadores de los logros de esta querida Institución.

Desafortunadamente, el Dr. Arturo Cadilla Viñas, pasado Presidente de la Junta de Directores y Director Médico, no tuvo la oportunidad de celebrar con nosotros el Decimosexto Aniversario. Mas es con gran entusiasmo y cariño que le dedicamos esta edición del Boletín al Dr. Arturo Cadilla Viñas, quien en vida fue la fuente de inspiración para muchos de la facultad médica de nuestra Institución.

En memoria del doctor Cadilla, el Boletín se publica por primera vez sin anuncios comerciales, financiado exclusivamente por la facultad del Hospital, y distribuido por primera vez a un gran número de los profesionales médicos de Puerto Rico.

La participación de la facultad del Hospital ha sido extraordinaria al someter sobre veinte (20) artículos para publicación, de los cuales se han incluido quince (15). Representan los mismos el quehacer de la facultad en muchas de sus áreas de interés profesional. Incluimos trabajos originales,artículos especiales, revisiones especiales y artículos de interés general.

Entendemos que este tipo de quehacer científico se debe mantener para continuar publicando el Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico, el cual ha sido una revista científica que se ha publicado ininterrumpidamente por los últimos 88 años.

La práctica de la medicina en Puerto Rico se ha desarrollado en varias áreas al nivel de la práctica de la medicina en diferentes centros médicos de excelencia del exterior. Estamos conscientes que este avance de la medicina ha sido el resultado de un extraordinario esfuerzo de nosotros, los puertorriqueños, a pesar de limitaciones económicas y geográficas. Nos alienta el hecho que un grupo de médicos y profesionales relacionados a nuestra querida Institución participen en la publicación de este número en memoria del Dr. Arturo Cadilla Viñas durante la celebración de nuestro Decimosexto Aniversario.

Queremos expresar nuestro agradecimiento a cada uno de los autores, a la facultad médica por patrocinar este número, y a las diferentes personas que han participado para que se logre el mismo.

A cada uno de los autores le damos las gracias y, a la vez, los estimulamos a continuar, junto con los participantes de los últimos seis (6) años, a perpetuar la publicación de artículos médicos relacionados con el Centro Médico San Pablo. Tanto la Junta de Directores de la Institución, a través de su Presidente, el Lcdo. Juan L. Cruz Rosario, la facultad médica a través de su Presidente, el Dr. Rafael Campos, y estos servidores, agradecemos la oportunidad brindada por la Junta Editora del Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico en la publicación de este número.

*Director Médico - Centro Médico San Pablo
**Director Educación Médica Continuada - Centro Médico San Pablo

Original Studies

Coronary Endarterectomy: An Effective means of Myocardial Revascularization in Patients with Diffuse Coronary Artery Disease

Manuel Martínez Colón, M.D., F.A.C.S.
René Pérez Ríos, M.D.

Summary: Coronary Endarterectomy is a procedure potentially useful when bypass surgery is not indicated due to diffuse coronary disease. We present the data on the first twenty patients who underwent this procedure in our institution.

The results suggest that coronary endarterectomy is an effective modality for a subgroup of patients with coronary disease.

Introduction

Coronary artery endarterectomy was first described by Bailey in 1957 and modified by Longmire in 1958. It was primarily applied to proximally located lesions and it was suitable for only a few patients (1, 2). In the 1960s with the advent of mycordial revascularization by the bypass technique utilizing saphenous vein or internal mammary artery grafts, the procedure was abandoned because of its complexity and its high index of morbidity.

More recently Brenowitz and Johnson have described and applied a technique for long segment coronary artery endarterectomy for patients with diffuse coronary artery atherosclerosis (3). A diffusely diseased coronary artery is one in which long segments of atherosclerosis, particularly in the distal portion of the vessel and its branches, such that a conventional bypass graft to any region of the artery will fail to provide adequate flow to most of the vessel. The coronary artery surgery study (CASS) in 1983 demonstrated that approximately 4.9% of patients undergoing coronary artery bypass grafting had disease such that the arteries were not graftable. (4)

We have performed long segment coronary artery endarterectomy in a selected group of patients in which we felt that myocardial revascularization was not possible by conventional means. The technique utilized is one similar to that described by Dr. Noel Mills of New Orleans. A description of the technique and our results in 20 patients is the purpose of this manuscript.

Surgical Technique

In the past we have utilized a technique very similar to that described by Johnson and later advocated by Brenowitz (3,5) in which a long arteriotomy is performed almost throughout the length of the diseased coronary artery, and an endarterectomy of the atherosclerotic material is acomplished. The saphenous vein graft is then anatomosed throughout the length of the coronary artery, thereby constructing a long venous patch. Some of these patients required coronary angiography years later and we were disappointed with the findings of recurrent disease particularly on the venous patch segment where a diffuse atherosclerosis of the intima was appreciated throughout the venous patch segment; this appearance we call "cobblestoning" of the intima (Fig. 1)



Fig. 1: Angiographic appearance of left anterior descending coronary in which a long segment arteriotomy and endarterectomy had been performed 2 years earlier. Note recurrence of atherosclerosis in the vein patch segment, (cobble stoning appearance).

Division of Cardiovascular Surgery and Cardiology, San Pablo Medical Center

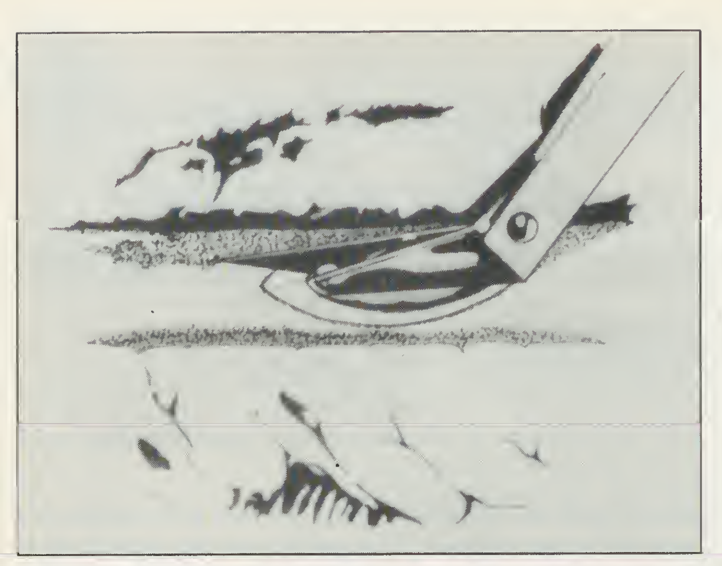


Fig. 2: Short conventional arteriotomy.

We now utilize a technique similar to that described by Dr. Noel Mills of New Orleans (by personal communication) in which a short arteriotomy similar to that

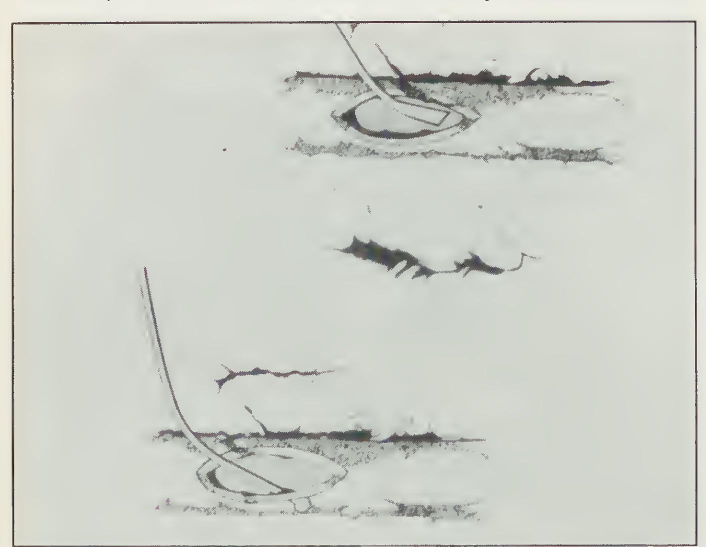


Fig. 3: A plane is developed between atheromatous core and the wall of the coronary artery.

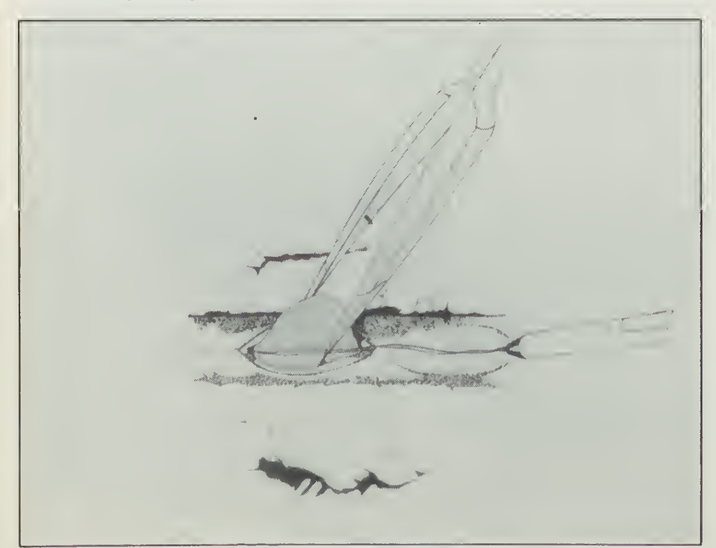


Fig. 4: The plane between the atheromata and the coronary artery is developed distally with loop wires.

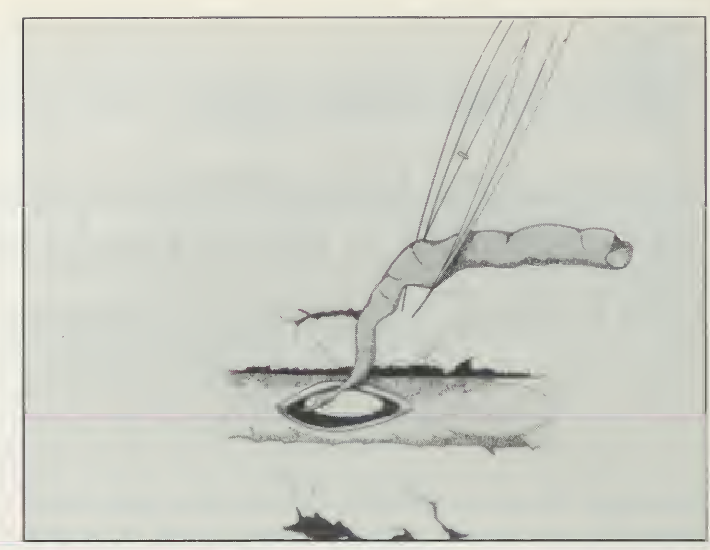


Fig. 5: The atheromatous core is then extracted.

performed for conventional coronary artery bypass grafts is performed on the anterior surface of the coronary artery. A plane is developed between the atheroma and wall of the coronary artery with a specialized spatulated instrument and a small spatula which contain a ball tip at the end(Fig. 3) This plane is now, developed distally with gradated loop



Fig. 6: A distal short arteriotomy is performed to accomplish an endarterectomy of the distal coronary artery.

wire instruments of different sizes which are selected according to the size of the coronary artery. This instrument is puched between the atheromatous material and the wall of the coronary artery in all directions until the atheromatous plaque is detached throghout its length and then extracted from the lumen of the coronary artery (Fig. 4, 5).

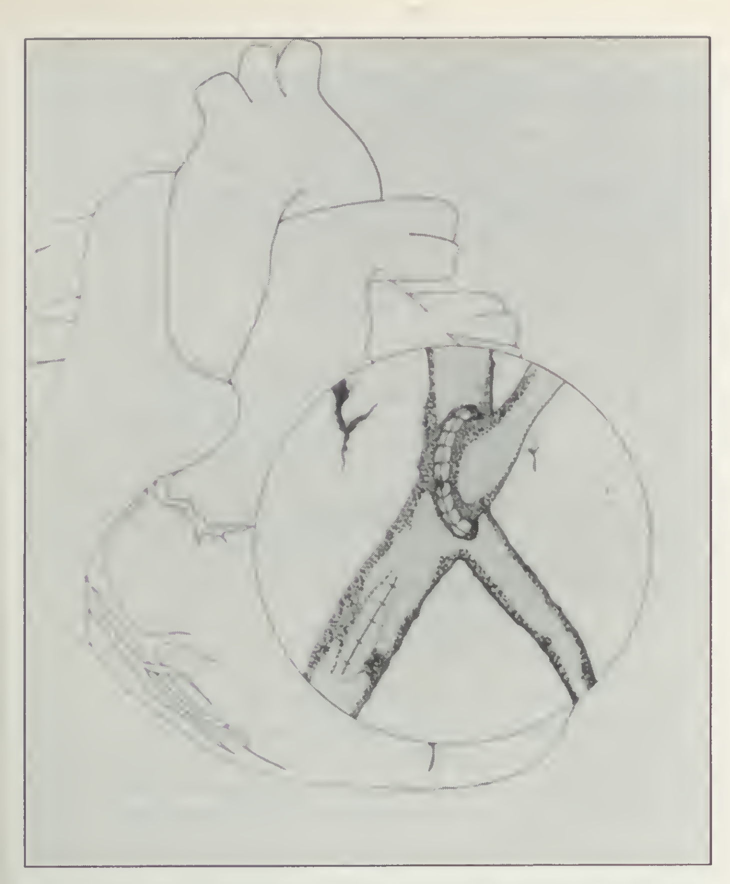


Fig. 7: The distal arteriotomy is closed with interrupted 8-0 Prolene sutures and a conventional anastomosis with internal mammary artery or saphenous vein is performed.



Fig. 8: Specimen retrieved from a left anterior descending coronary. Instruments utilized are also shown.

When the entire atheromatous core can not be extracted through a single arteriotomy, instead of extending the initial cut on the artery, a second short arteriotomy is performed, distal on the coronary artery and the distal endarterectomy is accomplished with the same technique described above. The distal arteriotomy is then closed with interrupted 8-0 prolene sutures, making sure not to obliterate the lumen of the coronary artery (Fig. 6, 7). A conventional anastomosis between either the internal mammary artery or saphenous vein segment is accomplished to the proximal short segment arteriotomy (Fig. 7). Utilizing the technique just described, specimens such as the ones shown on Fig. 8 an 9 can be retrieved, therefore allowing for a more complete revascularization of the given segment area of the myocardium.

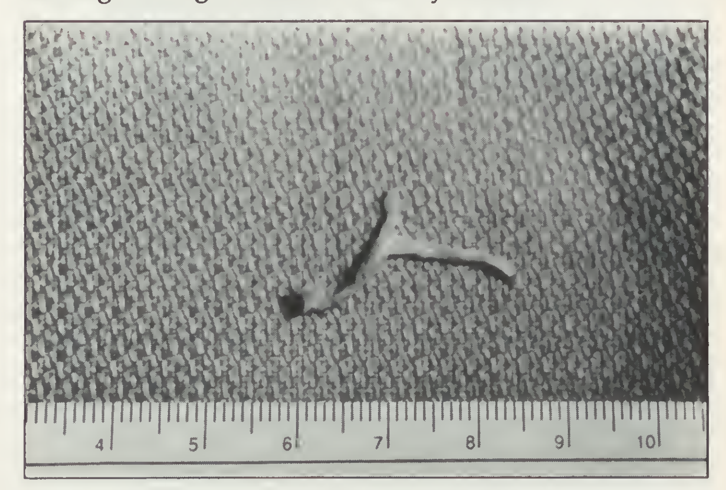


Fig. 9: Specimen retrieved from a right coronary artery and its branches.



Fig. 10: Patent left anterior descending after endarterectomy two years later.

Clinical Materials and Methods

Between January 1, 1989 and December 31, 1991, 20 patients required coronary artery endarterectomy by methods* descccribed in the preceding section. The proportion of patients undergoing coronary endarterectomy in relation to the total number of patients undergoing myocardial revascularization is shown on Table 1, the incidence of patients undergoing coronary endarterectomy has increased from less than 2% to almost 4% in 1991.

Table I

January 1, 1989		December 31, 1991	
	#CABG	*# Endarterectomy patients*	
1989	261	4	(1.5%)
1990	327	4	(1.2%)
1991	365	12	(3.6%)
Total	**953**	**20**	**(2.2%)**

The profile of these 20 patients is shown on Table 2 and shows that the age ranged from 45 to 76 years of age, 16 were males and 4 females; and 16 were diabetics, 14 had hypertension, 12 had cholesterol over 220mg/dl (high limits of normal for our laboratory), 6 had triglycerides over 160mb/dl, 5 were obese, 2 had strong smoking history and 7 had a strong family history for coronary artery disease. Previous myocardial infarction was found in 9 of which 5 were related to the area of the endarterectomized vessel, the ejection fraction was classified as severely compromised (less than 35%) in two patients, 10 patients had an ejection fraction between 355-50 (moderate dysfunction), and 8 patients had normal left ventricular function with ejection fraction of over 50%. Two of the patients were undergoing a second operation (Table II).

Table II

Patient Profile

Age:	Range:	45-76	years
Sex:	16 males		
	4 females		

Diabetes	16
Hypertension	14
Cholesterol over 220 mg/dl	12
Triglycerides over 160 mb/dl	6
Obesity	5
Smoking history	2
Strong Family History Cornary Disease	7
Previous Myocardial Infarction	9
Area of Endarterectomy	5
Ejection Fraction Pre op	
Less than 35%	2
35-50%	10
over 50	8
Re-do Surgery	2

The intra-operative data shows that the cardiopulmonary bypass time ranged from 80-195 minutes with an average of 125 minutes and cross-clamp or ischemic time range from 40-157 minutes, for an average of 94 minutes. Myocardial protection was provided by cardioplegia via aortic root in 15 patients and 5 received cardioplegia through the coronary sinus (Table III).

Table III

Pump time:	Range 80-195 minutes
	AVG 125 minutes
Ischemic time:	Range 49-157 minutes
	AVG 94 minutes
Cardioplegia	
	20 Patients
Antegrade:	15
Coronary Sinus:	5

Additional intra-operative data showed that the average number of graft per patient was 3.5 and that 17 patients underwent endarterectomy to one coronary artery of which 13 were done to left anterior descending, 1 was done to the circumflex coronary, 2 were done to branches of the right coronary artery and one single endarterectomy to a large diagonal branch of the left anterior descending. Double endarterectomies were done on 3 patients, of those 2 underwent endarterectomy of the left anterior descending and diagonal branch and one underwent endarterectomy of the left anterior descending and main right coronary artery (Table IV).

Table IV

Number Graft Per Patient:		3.5
Single Endarterectomy:		17
	LAD	13
	CIRCUMFLEX	1
	RCA	2
	DIAG	1
Double Endarterectomy:		3
	LAD + DIAG	2
	LAD + RCA	1

Therefore, 23 coronary endarterectomies were performed in 20 patients; of the 16 endarterectomies to the left anterior descending coronary artery, 15 were subsequently bypassed with the left internal mammary artery and one with a saphenous vein; of the 3 diagonal coronaries, one was bypassed with a left internal mammary artery and two with saphenous vein grafts; the only endarterectomy to a circumflex coronary was grafted with a saphenous vein graft; and of the three right coronary artery endarterectomies one was grafted with a right internal mammary artery and two with saphenous vein (Table V).

Table V

20 Patients

Endarterectomies		Graft Received	
LAD	16	LIMA	15
		SUG	1
DIAG	3	LIMA	1
		SUG	2
CIRCUMFLEX	1	SUG	1
RCA	3	RIMA	1
		SUG	2
Total	23		

Table VI

Evaluation of Endarterectomy Vessels
13 Patients

Thallium Stress Images	14
Persantine Thallium Images	3
Angiographically	3
*Total Arteries Evaluated	16

*Four patients were evaluated by more than one method.

Evidence of patency of the endarterectomized coronaries was obtained in 13 of the 20 patients. Since some patients had undergone more than 1 endarterectomy, 16 out of 23 coronary artery endarterectomies were evaluated by one of three methods: thallium stress images in 14 arteries, persantine thallium images in 3, and angiography in 3 (Table VI).

Results

There were no death among the 20 patients who underwent coronary endarterectomy during this period. Evidence of peri-operative myocardial infarction (described as new Q waves in the electrocardiogram) was found in only two of the 20 patients, in one patient this was related to an endarterectomy of the right coronary artery and in another patient, who underwent endarterectomy of the left anterior descending, the changes were related to the inferior myocardial wall and therefore not to the endarterectomized vessel. Therefore for this small series the incidence of peri-operative myocardial infarction in the area of endarterectomy is 5%.

Of the 11 endarterectomies perform to the left anterior descending, in only one was there evidence of ischemia by thallium images and in this case the area of ischemia was identified only at the apex, and felt to by small, 8 of this endarterectomies were found with no ischemia by thallium images and two were evaluated angiographically and found patent without evidence of stenosis. Of the three endarterectomies to diagonal coronaries which were evaluated all 3 had no evidence of ischemia by thallium images; of the two right coronary arteries evaluated one had no evidence of Ischemia and the other one was found patent angiographically although the saphenous vein graft was found occluded (this was felt due to competitive flow through the endarterectomized vessel since no evidence of stenosis was found angiographically) (Table VII). Fig. 10 is an example of patent endarterectomy of the left anterior descending two years after surgery.

Table VII
Evaluation of Endarterectomy Vessel

Endarterectomy	# Arteries	Thallium Ischemia Yes	Thallium Ischemia No	Open Angiographically Yes	Open Angiographically No
LAD	11	1*	8	2	
DIAG	3		3		
RCA	2		1	1+	

* only at Apex
+ RIMA graft is occluded, native endarterectomized vessel open (competitive flow).

Table VIII
Functional Improvement

	NYHA Pre op	NYHA Post op
I	0	16
II	1	4
III	12	0
IV	7	0

Clinically all 20 patients were improved from the pre operative condition, of the 20 patients 18 were completely asymptomatic and 2 had minimal symptoms of angina. No patient was found with moderate or severe impairment due to angina. Functional improvement, according to the New York Heart Association Classification, is demonstrated by the fact that there were no patient asymptomatic pre operatively, and 19 of the 20 patients were functional class III or IV; now all 20 patients are in class I or II of which 16 are totally asymptomatic, from 6 month to 2 years post operatively (Table VIII).

Discussion and Conclusions

Coronary artery endarterectomy is not a new modality for the treatment of patients with coronary artery disease. It however has evolutionized from the procedure of choice for the treatment of coronary atherosclerosis when first described by Bailey in 1957 (1) to a procedure performed when adequate revascularization can not be accomplished by conventional coronary bypass techniques, due to diffuse cornary artery disease. Johnson and Brenowitz were pioneers in such mode of therapy and have applyied it since the late 1960s. We have used similar techniques to those described by them in which a long segment

arteriotomy is done almost throughout the entire lenght of the diffuse coronary artery, and after which, the endarterectomy is performed. Then a long anastetomosis is done, most commonly with a saphenous vein, in such way that a long patch resulted on top of the endarterectomized vessel. We however, were disappointed when these patients were studied several years later due to recurrence of the angina symptoms. Severe atherosclerosis recurred in this segments and what we call "cobblestoning" of the intima of the artery was seen angiographically.

We now use a different technique for coronary artery endarterectomy and this one is similar to that described by Dr. Mills of New Orleans; we learned this technique by personal communication and modified it slightly. With this technique we are now more aggressive performing endarterectomy to the coronary arteries particulaaaaaarly for the later period shown in this manuscript. The incidence of patients requiring coronary artery endarterectomy has increased from less than 2%, to almost 4% at present, however, we continue to be selective and conservative until more angiographic data is accumulated from these patients.

Our experience for the past three years is shown in this manuscript and appears to be encouraging. We therefore, come to several conclusions from this limited clinical study; coronary endarterectomy was effective in allowing us to perform a more complete re-vascularization in a subsets of patients in which by the nature of the coronary atherosclerosis, revascularization would not have been possible by conventional coronary artery bypass. Indirect evidence is provided when we found that of the 20 patients, 16 are New York Heart Associations functional class I, four are class II, and none are found class III or IV when prior to surgery, most of them were severely impaired. Furthermore 18 patients are completely free from symptoms of angina and two had very minimal symptoms with exertion. The absence of ischemia in the area of endarterectomy for 12 or 13 vessels, which were evaluated by thallium images, and 3 vessel found open by angiography, indicates, that the patency of the procedures exceeds 90% at least through the first two years. We will continue to monitor this patients to asses the long term benefits of the procedure described herein.

Resumen: Endarterectomía coronaria es un procedimiento que se ofrece cuando revascularización por puente coronario no es una alternativa debido a enfermedad coronaria difusa. Nuestra experiencia con este procedimiento en veinte pacientes en los últimos tres años se analiza y se presenta.

Los resultados sugieren que es una alternativa efectiva en este grupo de pacientes. La mayoría de los pacientes se encuentran con una clasificación funcional superior y libres de síntomas Isquémicos.

References

1. **Bailey, C.P., May A., and Lemmon, W.M.:** Survival after Coronary Endarterectomy in man. J.A.M.A., 1957; 164: 641.
2. **Longmire, W.P., Jr., Cannon, J.A., and Kathus, A.A.:** Direct Vision Coronary Endarterectomy for Angina Pectoris N. Eng. J. Med. 1958; 259: 993.
3. **Brenowitz, J.B., Kayşer, K.L., and Johnson, W.D.:** Results of the Coronary Artery Endarterectomy and reconstruction. J. Thorac. Cardiovascular Surgery, 1988; 95: 1.
4. Cass Principal Investigators and their associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): A Randomized trial of Coronary Artery Bypass Surgery - Survival data. Circulation: 1983; 68: 939.
5. **Johnson, W.D., Flemmg, R.J. Lepley, D., Jr. and Ellison, E. It.:** Extended treatment of Severe Coronary Artery Disease: A total surgical approach. Ann. Surg. 1969; 170: 469.

El gozo no existe; tampoco el sufrir.
Nada nos perturba la paz infinita,
que sentimos hondo por solo existir.

Ramón Mellado Parsons

"La crítica no ha de ser el microscopio que, aplicado a la cara de una hermosa, muestra una burda epidermis; más bien ha de ser el telescopio que hace ver mundos de luz allí donde los ojos de todos solo ven oscuridad".

Bartrina

Cirugía de Arterias Coronarias: Resultados

Dr. Rafael Brito Arache, F.A.C.S.

Resumen: El propósito de este artículo es revisar la experiencia obtenida en la revascularización del miocardio en un grupo de pacientes tratados en el Instituto Cardiovascular San Pablo. Se presenta un análisis de 326 casos operados entre abril de 1989 hasta el mes de agosto de 1992. Se revisa el impacto de algunos de los factores de riesgo para enfermedad coronaria en los resultados quirúrgicos.

Dos importantes contribuciones, una por Mason Sones (1), radiólogo y otra por René Favaloro (2), cirujano, han cambiado la forma en que se evalúa y se trata el paciente con enfermedad de las arterias coronarias; de un lado el uso de la Arteriografía Coronaria, que permite evaluar con sencillez relativa un volumen grande de pacientes, y por el otro un método de tratamiento quirúrgico que permitió el "by-pass" de obstrucciones de las arterias coronarias con el uso de autoinjertos de venas. Posteriormente la introducción por Green (3), de la arteria mamaria interna y más adelante el uso de la arteria gastroepiploica por Suma (4), han permitido una revascularización más efectiva, duradera, con beneficios predecibles. Estos incluyen el mejoramiento de la calidad de vida, aumento de la capacidad al ejercicio, mejoramiento de la función ventricular, reducción de la incidencia de infartos de miocardio, expansión de la expectativa de vida, y además un mejor control de las arritmias ventriculares.

El propósito de este artículo es revisar la experiencia obtenida con revascularización del miocardio en un grupo de pacientes tratados en el Instituto Cardiovascular San Pablo en Bayamón, Puerto Rico, en el período comprendido desde abril 1989 hasta agosto 1992, y a la vez revisar algunos factores de riesgo importantes asociados al problema. Otra serie de casos de este Hospital han sido previamente publicados.

(Boletín Asociación Médica - Volumen 82, Noviembre, 1990).

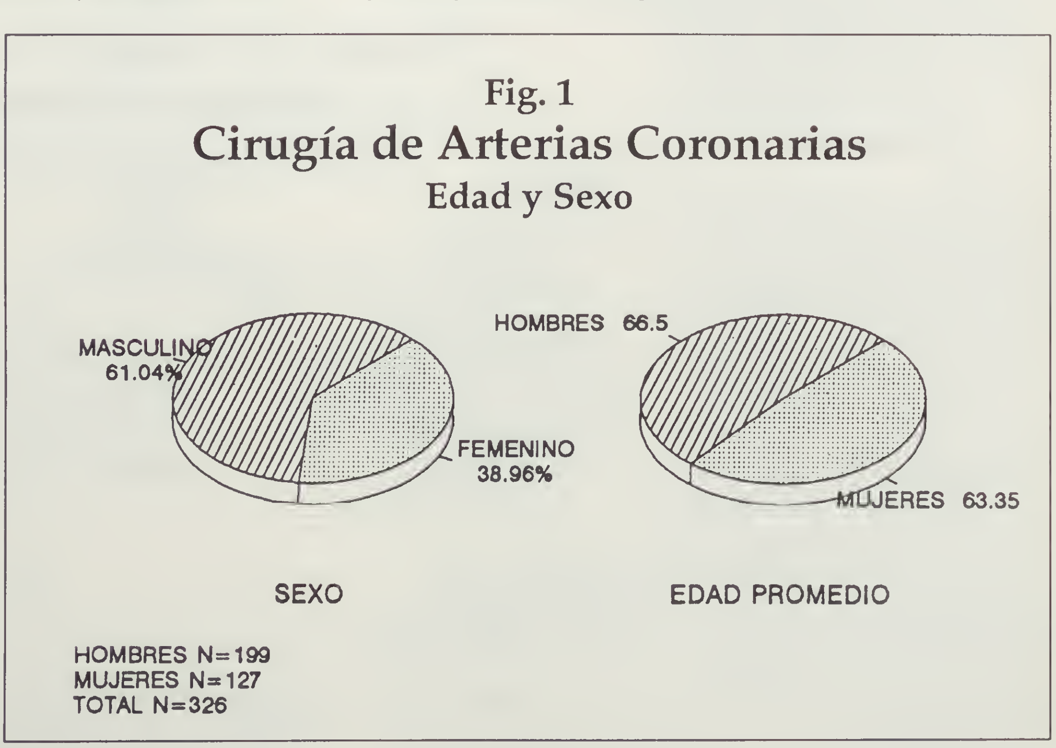
Pacientes y Método del Estudio

Los expedientes de todos los pacientes sometidos a revascularización miocárdica durante el período comprendido de abril 1989 hasta agosto 1992 han sido revisados con el propósito de evaluar los siguientes parámetros. Edad, sexo, factores tales como: incidencia de Diabetes Mellitus, uso de arteria mamaria interna, función ventricular, incidencia de arritmias post operatorias, sangramiento post operatorio, tamponada cardíaca y la tasa de mortalidad. Se excluyeron los casos operados en situaciones de emergencia y aquellos sometidos a cirugía después de fallo de angioplastías transcutáneas.

Los casos de mortalidad fueron revisados con cuidado, para establecer las causas. Para propósito de este estudio mortalidad fue la ocurrida dentro de los primeros 30 días post operatorios.

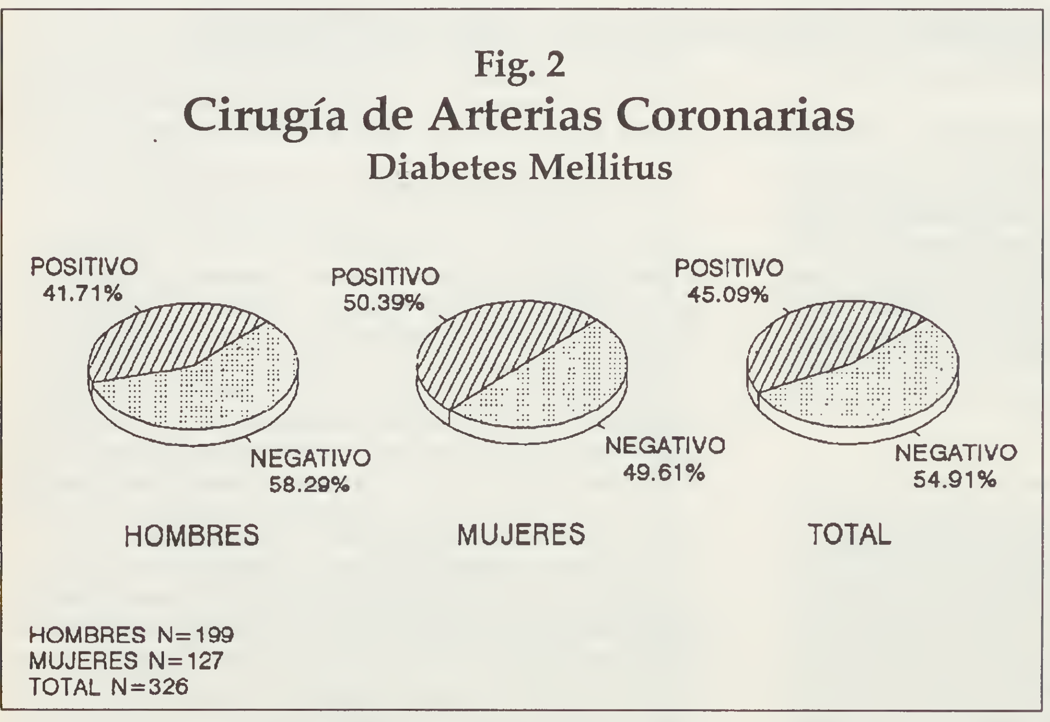
Resultados

Se evaluó un total de 326 casos operados de manera consecutiva, 199 hombres y 127 mujeres. La edad promedio de los hombres al momento de la cirugía fue de 65.5 años, el más joven 48 años y el mayor de 89 años. Para las mujeres, la edad promedio fue de 63.5 años, la más joven 45 y la mayor 82 años. (Figura 1)



Instituto Cardiovascular - Centro Médico San Pablo

La incidencia de Diabetes Mellitus fue de 41.7% para los hombres y 50.3% para las mujeres. El total para todo el grupo fue de 45.0%; 147 pacientes del grupo de 326. (Figura 2)

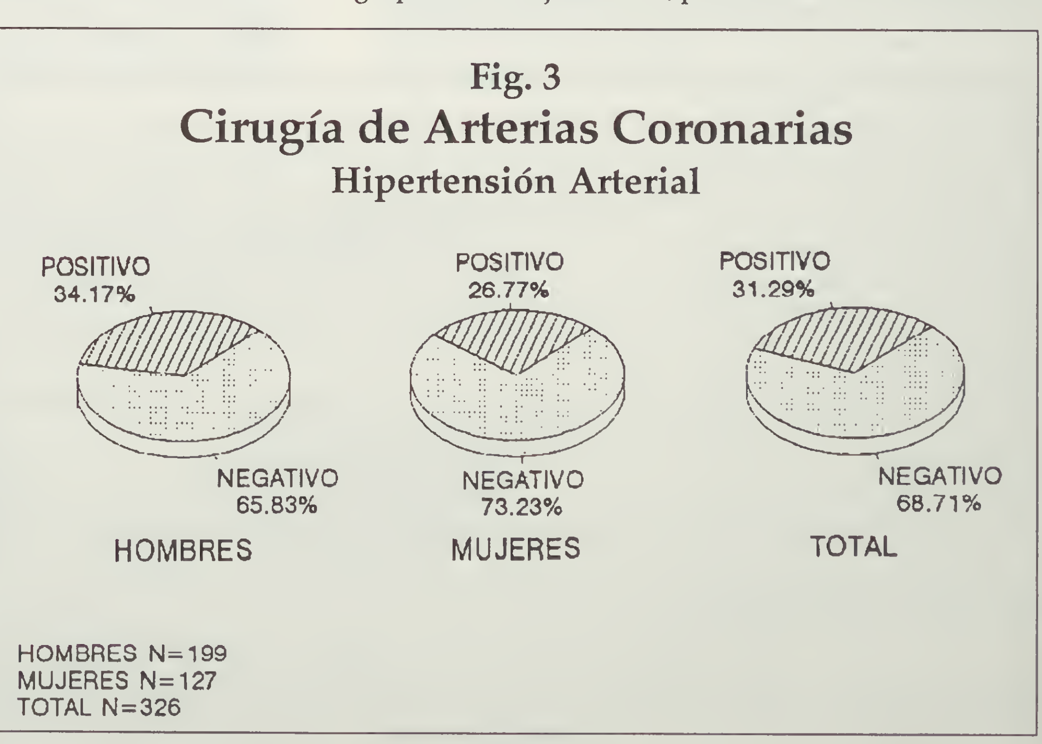


En relación a la hipertensión arterial 34% de los hombres y 26% de las mujeres, estaban bajo tratamiento al momento de la cirugía. La incidencia para todo el grupo fue de 31.2%. (Figura 3)

Del grupo de los hombres, 60 de 199 habían tenido infarto del miocardio para una incidencia de 30.1%. Del grupo de las mujeres 27 de 127 habían tenido infarto del miocardio, para una incidencia de 21.2%. (Figura 4)

En esta serie de 326 pacientes el promedio de injertos fue de 3.0 para todo el grupo, la arteria mamaria interna fue usada en 317 casos para una incidencia de 97%. La razón más común por la cual este vaso no fue usado fue un flujo considerado no satisfactorio. La arteria se usó en 193 hombres del total de 199, para un promedio de 96.9%. En las mujeres la arteria mamaria interna fue usada en 124 del total de 127, para un promedio de 97.6%. Consideramos la arteria mamaria interna como el conducto de elección. (Figura 5)

La fracción de ejección varió desde un 35% hasta un 45% en este grupo, para un promedio de 40%.



Complicaciones y Mortalidad

Las complicaciones para propósito de este estudio fueron divididas en frecuentes e infrecuentes. Las más comunes fueron las arritmias supraventriculares sobre todo la fibrilación atrial, con una incidencia de 10% (35 pacientes de 306) las cuales fueron tratadas de la manera habitual incluyendo cardioversión en algunos casos.

Hubo 4 casos de hemorragias post operatorias que necesitaron exploración para una incidencia de 1.2%. No hubo casos de infección del Esternón, pero hubo dos casos de infección severa de las piernas, para una incidencia de 0.6%.

La más temible de las complicaciones fue accidente cerebrovascular; hubo dos casos en este grupo, uno de ellos resultando en mortalidad, incidencia 0.6%.

Hubo tres casos de pneumotórax incidencia 0.3% y tres pacientes fueron readmitidos al Intensivo por fallo cardíaco congestivo, incidencia 0.9%.

Hubo 5 casos de mortalidad en esta serie, 4 hombres del grupo de 199 para un 2% y un caso de mortalidad en el grupo de las mujeres N127, para un 0.7%. La incidencia de mortalidad para el total del grupo de 326 pacientes fue de 1.5%.

La causa de muerte de los hombres fue sepsis producida por bacterias gram negativas con shock en dos (2) casos, un

accidente cerebrovascular en uno y finalmente un paciente falleció debido a fallo intractable del ventrículo izquierdo.

La muerte acontecida en el grupo de las mujeres fue debida a fibrilación ventricular con Hipoxia Cerebral y Coma, incidencia 0.7%.

Conclusión

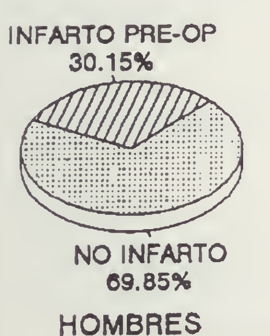
Los resultados presentados, específicamente los relacionados con la mortalidad quirúrgica demuestran una vez más que gran número de pacientes pueden ser beneficiados por la revascularización miocárdica, independientemente de la edad al momento de la cirugía, presencia de diabetes, hipertensión o el hecho de haber tenido infarto del miocardio. En otras series reportadas el sexo femenino ha sido un factor de riesgo importante, pero esto no ha sido corroborado en esta serie ya que la mortalidad ha sido baja 0.7%. El factor más importante sería el estado del ventrículo izquierdo al momento de la cirugía. En esta serie de casos el promedio de la fracción de ejección fue 40%. La incidencia de arritmias supraventriculares es relativamente alta alrededor de 10% y compara con otras series a nivel nacional. De otra parte la incidencia de infecciones de esternón ha sido inexistente 0%. Las infecciones de las piernas 0.6% ha sido baja.

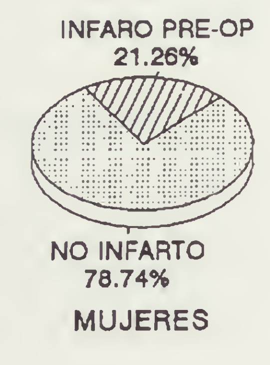
La baja incidencia de mortalidad es gratificante y es el resultado directo del manejo en equipo, y la selección cuidadosa de los pacientes para cirugía.

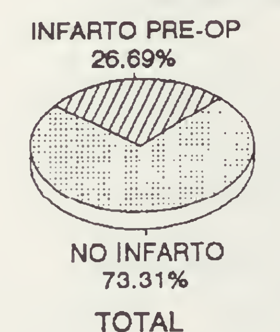
Fig. 4

Cirugía de Arterias Coronarias

Infartos del Miocardio Pre-Operatorios





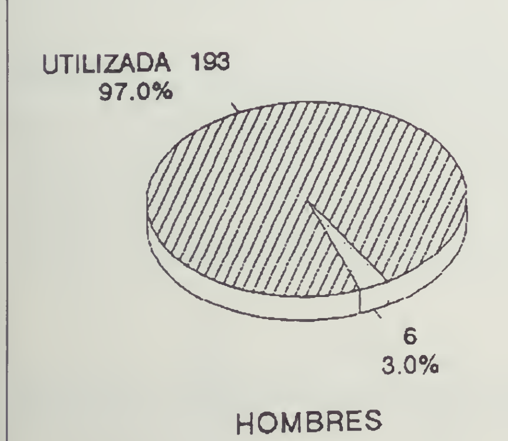


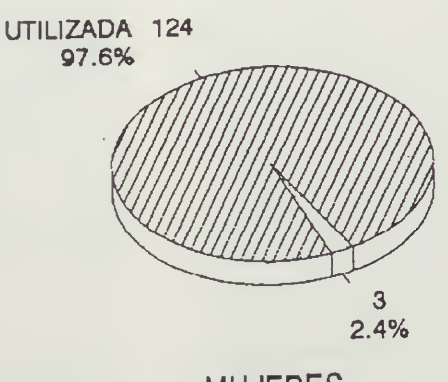
HOMBRES N=199
MUJERES N=127
TOTAL N=326

Fig.5

Cirugía de Arterias Coronarias

Uso de Arteria Mamaria Interna





HOMBRES N=199
MUJERES N=127
TOTAL N=326

Summary: We review the outcome of one group of patients who underwent coronary artery bypass in the Cardiovascular Institute of San Pablo. An analysis of 326 patients operated between April 1989 and August 1992 is presented. The impact of several risk factors for coronary artery disease in surgical outcome is presented.

Bibliografía

1. **Sones, F.M. Jr., and Shirey, E.K.:** Cine Coronary Arteriography Mod. Concepts Cardiovasc. Dis. 1962; 31: 735
2. **Favarolo, R.G.:** Saphenous vein autograft replacement of severe sequential coronary artery occlusion. Operative technique. Ann. Thorac. Surg. 1968; 5: 334
3. **Green, G.E.:** Internal mammary-coronary artery anastomosis. Ann. Thorac. Surg. 1972; 14: 260
4. **Suma H. Fukumoto H, Takeuchi A:** Coronary artery bypass grafting by utilizing in situ right gastroepiploic artery: Basic study and clinical application. Ann Thorac Surg. 1987; 44: 394

Original Studies

Pyloric Stenosis: 137 Consecutive Cases

*Humberto Lugo Vicente, M.D., F.A.C.S., F.A.A.P.**
*Carlos N. Torres Rivera, M.S. IV***

Summary: Hypertrophic Pyloric stenosis (HPS) is the most common surgical condition seen in the first 2 months of life. In this article we review our experience in 137 consecutive patients who underwent a successful pyloromyotomy. Patients who are relatively older tend to present more severe metabolic derangements.

Hypertrophic Pyloric Stenosis (HPS) is one of the most common pediatric surgical condition seen in the first two months of life. Persistent vomiting in this age group can lead to dehydration and the classic metabolic disturbance hypochloremic alkalosis (1). This is a retrospective analysis of 137 consecutive cases managed by one of the authors (HLV) during a 6.5 year span time.

Material & Methods:

From July 1985 through December 1991, 137 consecutive infants with pyloric stenosis were managed in the region of Bayamón, 92 at the University Hospital Ramón Ruiz Arnau (HURRA) and 45 at Hospital San Pablo (HSP). The hospital chart of all patients were reviewed for demographic characteristics (age, sex, race), historical factors (gestational age, birth weight, positive family history, firstborn), physical findings (palpable pyloric tumor), initial laboratory data upon admission (Na, CL, K, CO2, hemoglobin, urine specific gravity, BUN, Creatinine), X-Rays (UGIS, sonographic data), operative findings, postoperative complications and outcome. After correction of electrolytic disturbances and rehydration all patients in the study underwent a modified Ramstedt pyloromyotomy procedure (2), under general endotracheal anesthesia, using 3.5x wide angle magnification loupes. The skin was opened through a right transverse supraumbilical incision, the rectus split longitudinally along its fiber and the abdomen entered. The pyloric muscle was delivered into the wound and rotated inferiorly. The myotomy was then done in the anterosuperior border from antrum to short of the pyloro-duodenal border by 1-2mm. The muscular coat opened gently until the submucosa punts out into the cleft. After bleeders were cauterized the pyloric muscle was returned to the abdominal cavity and the abdominal wall closed double layer with polyglycolic acid 000 suture and the skin approximated with subcuticular chromic catgut 0000 sutures.

Oral feeding were begun 12 hours after surgery. An electrolyte balance solution (pedyalite) was commenced 15 cc every 3 hours. Increments of 15 cc in each intake where then done until the infant tolerated 2 oz well, after which full strength formula was initiated at 2-3 oz intake q 3 hrs. This was continued until hospital discharge (See table I).

**Table I:
Postoperative Feeding Regimen**

12 hours after surgery start on:
Pedyalite 15 cc p. o. Q 3 hrs. x 2 trials if tolerated then
Pedyalite 30 cc p. o. Q 3 hrs. x 2 trials if tolerated then
Pedyalite 60 cc p. o. Q 3 hrs. x 2 trials if tolerated start
full streght formula 60 cc p. o. Q 3 hrs. x 2 trials then
increase to 90 cc p. o. Q 3 hrs. as tolerated

A follow up evaluation as outpatient was obtained from one week to three months after surgery. The hypertrophied pyloric muscle greatest width and length was measured using a caliper in 30 patients and 10 patients respectively at one of the institution (HSP). For purposes of analysis the patients were subdivided into three groups based on the clinical labs obtained upon admission.

Group I - Chloride group; IA were those patients with nonhypochloremia (Cl>=99) and IB those with hypochloremia (Cl<99).

Group II - Alkalosis group; IIA were those patients with non-alkalosis (CO2<=25) and IIB subgroup with alkalosis (CO2>25).

Group III - Chloride/Alkalosis group; IIIA were those patients with both non-hypochloremia and non-alkalosis and IIIB subgroup with hypochloremic alkalosis.

Statistical analysis was done using student-t-test and chi-square where needed. A $p < 0.05$ was considered to be statistically significant and a trend was suggested when $p < 0.1$. Results are expressed as mean ± SD, unless otherwise stated. Multiple regression analysis was done when needed.

Results:

Table 2 shows the general data gathered in the study group. There were a total of 137 patients, 114 patients were

* *Assistant Professor in Pediatric Surgery; Chief Section of Pediatric Surgery, Department of Surgery University Hospital Ramón Ruiz Arnau and Pediatric Surgeon at Hospital San Pablo, Bayamón, P.R.*
***Fourth Year Medical Student, Universidad Central del Caribe School of Medicine, University Hospital Ramón Ruiz Arnau*
Address reprints request to Humberto Lugo Vicente, M.D. – P.O. Box 10426, Caparra Heights Station San Juan, P.R. 00922-0426

Table 2:
General Data of the Study Group

Sex	Male	114 (83)	5:1
	Female	23 (17)	
Race	White	108 (79)	3.7:1
	Black	29 (21)	
Birth weight (pounds)		7 ± 1	
Gestational age TAGA		121 (90)	
	PRETAGA	11 (8)	
	POSTAGA	3 (2)	
Positive Family history		13/112 (12)	
First born		51/127 (40)	
Age at diagnosis (days)		37 ± 6	5-113
Days vomiting		9.7 ± 8	
Palpable pyloric muscle		133 (97)	
UGIS (positive)		101/104 (97)	
Sonography (positive)		16/20 (80)	
In hospital days		5.2 ± 4.6	1-33
Post-Surgical days		3.1 ± 2.3	

No. in ( ) are %

male (83%) and 23 were female (17%) for a 5:1 ratio, and 108 patients were white (79%) and 29 patients were black (21%) for a ratio of 3.7:1. Table 3 shows the number of cases managed per year, and Figure I shows the prevalence of the condition during the months of the year.

The mean birth weight of the infant in this study was of 7 ± 1 lbs. Most of these infants were born at term (121 pts. 90%), 11 patients were preterm (8%) and 3 patients were post-term (2%).

A positive family history of pyloric stenosis was obtained in 13 of 112 patients (12%), and 51 of 127 patients of the study group (40%) were firstborn. The diagnosis of the condition was made at a mean age of 37 ± 6 days old with a range of 5 to 113 days old. The patients spent 9.7 ± 8 days with history of vomiting prior to surgery. At physicak exam a pyloric tumor mass was palpable in 133 patients (97%). The mean values of the labs done upon admission is shown in Table 4. The number of missing observations

Table 3:
Number of Cases per Year

1985	6
1986	13
1987	22
1988	15
1989	24
1990	34
1991	23

Fig. 1:
Prevalence by Month

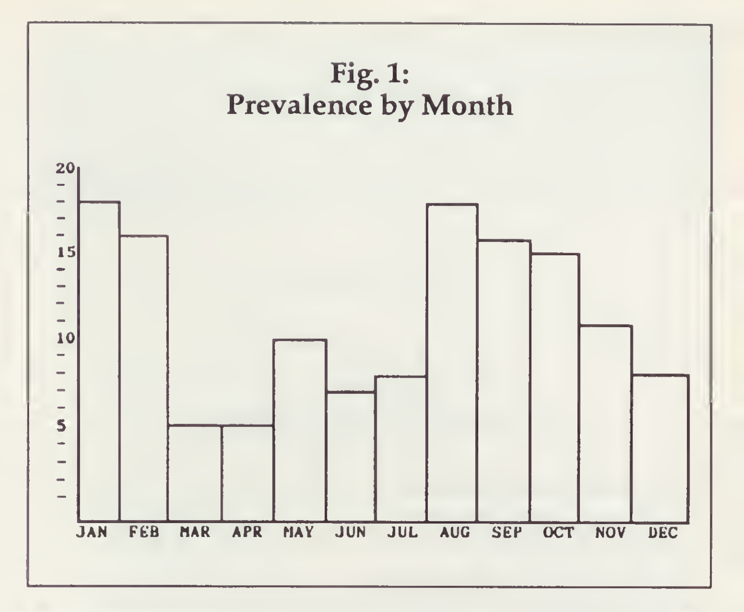


Table 4:
Initial Labs on Admission (137 pts.)

	MEAN ± S.D.	Range	Missing Data
Na (meq/L	137.7 ± 3.9	118-14	0
Cl (meq/L)	100.2 ± 7.8	71-115	4
K (meq/L)	5.18 ± 0.89	3.02-8.29	1
CO2 (mmol/L)	26.3 ± 5.8	12-47	6
Hgb (mg/dl)	12.5 ± 5.3	8-19	1
Urine Specific gravity (S.G.)	1.015 ± 0.013	1.000 + 1.100	34
BUN (mg/dl)	19.5 ± 7.4	1.43	54
Creat (mg/dl)	0.59 ± 0.23	0.1-1.5	49

(data not available on chart review) in cases of BUN and creatinine are significant and will not be considered further for analysis. Hyponatremia (NA< 135) was identified in 22 patients (16%). Hypochloremia (CL <99) was present in 46 patients (35%), and Alkalosis (CO2>25) was seen in 83 patients (63%). Only 6 patients (4%) had hypokalemia (K<3.5). A total of 104 patients underwent an UGIS, and 101 (97%) had findings compatible with HPS. In 20 patients a real time sonography was done, the diagnosis was suggested in 16 (80%). In general the operative procedure was short, it took 22 ± 7 minutes. Table 5 shows the post-operative complications. The most significant complication was seen in thirty patients who either had one or several episodes of vomiting (non-projectile) during the first 48 hours after feeding were started. Most of these subsided spontaneously upon resuming the post operative feeding schedule and were probably caused by gastric ileus or atony. Only 5 patients in the group persisted with vomiting beyond the first two days postop requiring a change of formula to a more hypoallergenic substitute (allergic gastropathy). The incidence of wound infection was extremely small. In one patient the wound opened and it had to be left to heal by secondary intention. A right lower lobe atelectasis was identified in one patient. Two

patients sustained intravenous infiltration in the lower extremity (foot) malleolar area. They eventually developed an ulcer in this area which required local care, systemic antibiotics and early physical therapy to heal. Two premature infants developed apnea in the first 24 hours postop., one of which sustained a CR arrest and needed CPR and mechanical ventilation before recovering without significant neurologic sequelaes.

There were no postoperative deaths. The patients spent 5.2 ±4.6 days in the hospital and 3.1 ± 2.3 days post surgery.

Table 5: Posoperative Complications

1rst or 2nd Postoperative day		
Vomiting a/o regurgitation	30	(22)
Allergic Gastropathy	5	(4)
Wound Infection/ deshicence	1	(0.7)
RLL Atelectasis	1	(0.7)
IV infiltration injury/cellulitis	2	(1)
Apnea/CR arrest	2	(1)

No in ( ) are %

In the 30 patients the greatest width of the pyloric muscle was measured with a mean value of 4.2 mm. In 10 patients the pyloric muscle lenght was measured with a mean value of 2.4 cm. When analyzing group I, II and III the following findings were obtained. Patients with hypochloremia (group IB) were older, spent more time vomiting, had more alkalosis and dehydration than the non-hypochloremic (group IA) (see table 6). Patients with alkalosis (group IIB) had a trend toward being older, had

Table 6: Group I: Chloride Group

	IA (Cl > 99)*	IB (Cl < 99)*	Results
Age at dx (days)	33 ± 14	41 ± 17	p<0.01
Days vomiting	8 ± 8	12 ± 9	p=0.01
Na (meq/L)	138 ± 4	137 ± 4	p<0.05
Cl (meq/L)	104.8 ± 3.7	92.3 ± 6.4	p<0.001
K (meq/L)	5.5 ± 0.7	4.6 ± 0.7	p<0.001
CO2 (mmol/L)	23.7 ± 3.9	31.0 ± 5.2	p<0.001
S.G.	1.013 ± 0.006	1.021 ± 0.021	p<0.01

*mean ± S.D.

hypochloremia and were more dehydrated than the non alkalotic (group IB) (See table 7). Those patients with hypochloremic alkalosis (group IIIB) were again older, had a trend toward more days vomiting, were more dehydrated than the non-hypochloremic, non-alkalotic (group IIIA) counterpart (see table 8). When all the variables of the three groups were entered into a multiple regression analysis we found a significant correlation

Table 7: Group II: Alkalosis Group

	IIA (CO2 <=25)*	IIB (CO2>25)*	Results
Age at dx (days)	33 ± 12	37 ± 15	p= 0.060
Days vomiting	8 ± 9	10 ± 8	NSS
Na (meq/L)	138 ± 4	138 ± 3	NSS
Cl (meq/L)	105 ± 4	96 ± 8	p<0.001
K (meq/L)	5.6 ± 0.8	4.9 ± 0.8	p<0.001
CO2 (mmol/L)	21.6 ± 2.9	30.1 ± 4.5	p<0.001
S.G.	1.018 ± .017	1.052 ± .005	p<0.05

*mean ± S.D.
NSS = not statiscally significant

Table 8: Group III: Chloride/Alkalosis Group

	IIIA (Cl>=99, CO2 <=25)*	IIIB (Cl<99, CO2>25)*	Results
Age at dx (days)	33 ± 13	42 ± 17	p<0.05
Days vomiting	9 ± 10	13 ± 10	p<0.10
Na (meq/L)	138 ± 5	137 ± 4	NSS
Cl (meq/L)	105.1 ± 3.8	91.9 ± 6.6	p<0.001
K (meq/L)	5.7 ± 0.7	4.6 ± 0.8	p<0.001
CO2 (mmo1/L)	21.5 ± 3.0	31.8 ± 4.9	p<0.001
S.G.	1.012 ± 0.006	1.021 ± 0.022	p<0.05

*mean ± S.D.
NSS = not statiscally significant

(p<0.01) between age at diagnosis and days vomiting, hypochloremia, alkalosis and hypochloremic alkalosis. In other words the older the child the more days he was vomiting and the higher the probability of developing hypochloremic alkalosis.

Discussion:

Pyloric stenosis (HPS) is the most frequent cause of gastric outlet obstruction in infants. Our population of infants with HPS compares favorably with other study groups in that this is a predominantly white-male condition where 40% of the patients are firstborn(3). A positive family history was seen in one out of ten patients. Most were term babies (90%) with a mean birth weight above three kgs. A steadily rising incidence in case referal has been seen in recent years with a plateau of 20-30 new cases per year. Most patients were seen in the fall and late winter. We agree with other authors that the mainstay of therapy is surgical, although medical therapy directed at correcting pre-op dehydration and electrolyte imbalance will contribute to a low perioperative complication rate (4). Our patients spent a mean of 2.1 days in preop diagnostic

workup and rehydatation before being surgically intervened.

Palpation of the hypertrophied pyloric "tumor" mass is virtually diagnostic of pyloric stenosis. We found a 97% accurate palpation rate in our population of patients. We agree with Breax et al (5), that careful physical examination makes diagnostic imaging unnecessary in the majority of infants with HPS. Every infant suspected of HPS should be examined by a qualified surgeon before requesting imaging studies. If there's questionable or negative findings then probably UGIS would be the least expensive test and generally more sensitive (97% in our series) in the hands of most radiologists (6). The feeding regimen was used uniformly in all infants that were awake and had good sucking reflex. Although 22% of patients had postoperative vomiting it generally was a self-limiting event which persisted beyond the first two days of surgery in only 4% of patients. In this group of patients this was caused by an associated gastric enteropathy. Some authors feel that a delay of 18 hours in the reintroduction of feedings in order to reduce postop vomiting should be recommended (7,8). Our wound infection rate was very low compared to other series. Perforation of the duodenal mucosa did not occur (9). We believe this is a result of meticulous surgical technique with the aid of magnification loupes.

When the impact of hypochloremia, alkalosis or both was further studied we found that a longer duration of illness (as seen in older patients) explained the dehydration and metabolic derangements present, namely lower sodium, lower chloride, lower potasium, higher serum bicarbonate and a concentrated urine (10). Some studies (11), have found a higher incidence of Hypochloremic alkalosis in patients who are female, black or who have a palpable pyloric muscle. We could not demonstrate that either sex, race, birth weight, gestational age, family history, or palpable pyloric muscle were variables that were statistically significant in the patients with hypochloremia, alkalosis or both groups. The hospital stay or postsurgical stay was not affected by the metabolic disturbance identified.

We conclude that HPS should be suspected in any infant with persistent vomiting, it can be diagnosed by careful physical examination and cured with a pyloromyotomy after adequate correction of electrolyte disturbances.

Resumen: Estenosis Pilórica Hypertrófica es la condición quirúrgica más común en los primeros dos meses de vida. En este estudio hemos revisado nuestra experiencia multi institucional en 137 pacientes con esta condición. Todos los pacientes fueron sometidos exitosamente a una piloromiotomía. Se establece en el estudio que pacientes relativamente mayores tienden a presentar disturbios electrolíticos más serios.

References:

1. **Benson CD**: Infantile Hypertrophic pyloric stenosis, In Welch KG, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neill JA, Rowe MI, (eds): Pediatric Surgery. Chicago: Year Book, 1986, pp 811-815.
2. **Randolph JG**: The evolution of the ideal surgical incision for pyloric stenosis. Arch. Surg 1966, 93: 489-491.
3. **Scharli A, Sieber WK, Kiesewetter WB**: Hypertrophic pyloric stenosis at the Children's Hospital of Pitssburg form 1912 to 1967. J Pediatric Surg 1969; 4: 108-114.
4. **Bissonnette B, Sullivan PJ**: Pyloric Stenosis. Canadian J of Anesthesia 1991; 38 (5): 668-676.
5. **Breaux CW Jr., Georgeson KE, Royal SA, Curnow AJ**: Changing patterns in the diagnosis of hypertrophic pyloric stenosis. Pediatric 1988; 81 (2): 213-217.
6. **Forman HP, Leonidas JC, Kronfeld GD**: A rational approach to the diagnosis of hypertrophic pyloric stenosis: Do the results match the claims? J Pediatric Surg 1990; 25 (2): 262-266.
7. **Turnock RR, Rangecroft L**: Comparison of postpyloromyotomy feeding regimens in infantile hypertrophic pyloric stenosis. Journal of the Royal Collage of Surgeon of Edinburg 1991; 36(3): 164-5.
8. **Wheeler RA, Najmalding AS, Stoodley N, Griffiths DM, Burge DM, Atwell JD**: Feeding regimen after pyloromyotomy. British Journal of Surgery 1990 77 (9): 1018-19
9. **Ericksen Ca, Anders CJ**: Audit of result of operation of infantile pyloric stenosis in a district general hospital. Archives of Disease in Childhood 1991; 66(1): 130-2 Archives of Disease in Childhood 1991; 66(1): 130-3.
10. **Touloukian RJ, Higgins E**: The spectrum of serum electrolytes in hypertriphic pyloric stenosis. J Pediatric Surg 1983; 18: 394-397.
11. **Breaux CW Jr., Hood JS, Georgeson KE**: The significance of alkalosis and hypochloremia in hypertrophic pyloric stenosis. J Pediatric Surg 1989; 24(12): 1250-1252.

Acknowledgment

A special thanks to Prof. Iris Parrilla for her assistance in the statistical analysis of the data and to Zaida Ortiz Beltrán for her excellent secretarial skills in the preparation of this manuscript.

Las grandes renovaciones nunca vienen de arriba, sino siempre de abajo, al igual que los árboles nunca crecen desde el cielo hacia bajo, sino desde la tierra, a pesar de que su semilla cayó un día de arriba.

Karl G. Jung

Accessory Parotid Gland Tumor

*Charles Juarbe, M.D.**
*Vijay Anand, M.D.***
*Adrew Chang, M.D.****
*Robert W. Selfe, MD (Decease)*****
*Robert Eberle, M.D.******

Summary: Five cases of accessory parotid gland tumors were reviewed. Three were male and two females. The age range was 27 to 50 years, with a mean age of 44. The presenting chief complaint in all five patients was an asymptomatic mass in the cheek. Johnson and Spiro reported this complaint as the most common in 87% of cases in other reports. There was no facial nerve dysfunction in these reports.

Fine needle aspiration was done in one case, establishing an accurate diagnosis. CT Scan was done in four cases, all demonstrating an extraparotid mass in the region of the accessory parotid gland. Sialography was not performed in any case. All cases were approached via a parotidectomy or rhytidectomy incision in order to avoid a facial scar. The tumors were located anterior to the parotid gland. The bucal branch of the facial nerve and Stensen's duct were identified in all cases.

All tumors measured less than 3.0 cm., similar to other studies. Stensen's duct was ligated in two cases and preserved in others. There were four benign tumors, two pleomorphic adenomas and two benign lympho-epithelial lesion. The remaining case was a low grade mucoepidermoid carcinoma. There was a distribution of 3 left lesions and 2 right lesions. All wounds were drained. No facial nerve dysfunction occurred postoperatively.

Introduction:

The diagnosis and management of a cheek mass will always be a difficult task because of its relation to the facial nerve. Successful outcome is dependent upon the degree of knowledge and understanding of the anatomy of the cheek. In the wide spectrum of diagnoses, one must be aware of the possibility of tumors arising from the accessory parotid gland. The accessory parotid gland is recognized as a distinct anatomic entity in the Nomina Anatomica. These tumors are rare and uncommon, with only approximately 68 cases reported in the literature.

A mass in the soft tissue of the cheek, suggestive of an accessory gland tumor, represents a surgical challenge to the head and neck surgeon. In this communication, five cases of accessory gland tumors will be presented. The anatomy, diagnosis and management of these tumors, along with a review of anatomy, diagnosis and management of these tumors, with a review of relevant literature, will also be discussed.

Case 1

A twenty-seven year old, oriental male came in to the office with a history of a painless left cheek mass. The mass was originally "pea size", but had increased in size over the last year. There was no history of facial swelling, infection or trauma. Physical examination revealed a mass below the left cheek bone that was approximately 2.5 cm in size. Facial nerve function was intact. Upon smiling, the mass became more prominent. Upon palpation the mass was solid, nontender and mobile. The skin texture was normal The oral mucosa was normal, and bimanual palpation located the mass anterior to the masseter muscle and proximal to the Stensen's duct papilla.

The workup included a CT Scan which showed a distinct mass anterior to the left parotid gland. (Figure 1) Fine needle aspiration was performed. The pathologic interpretation was a pleomorphic adenoma. A presumptive diagnosis of accessory parotid gland tumor was made and surgical intervention was recommended. The patient was admitted to the hospital and all preoperative studies were normal.

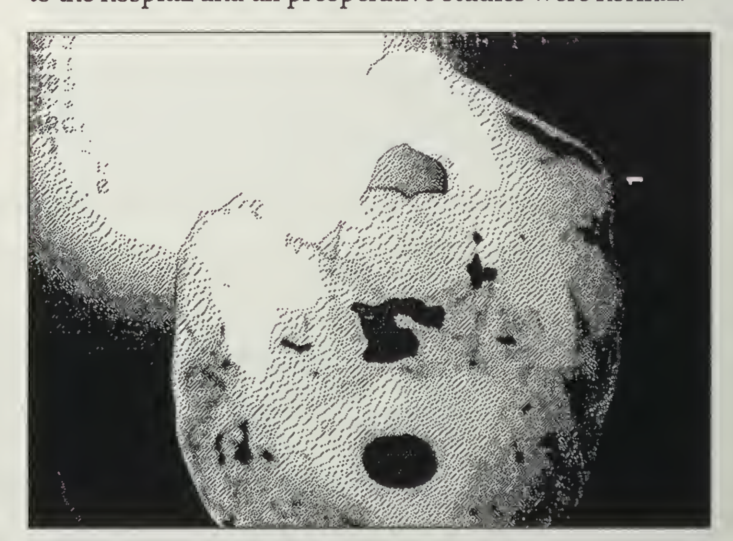


Fig. 1: *CT Scan of face show a dintinct mass ant. to the left parotid gland.*

*Section Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Department of Surgery San Pablo Hospital, Puerto Rico
**Chief of Voice Restoration Clinic, Chief Head and Neck Surgery, Manhattan Eye, Ear and Throat Hospital, New York
***Manhattan Eye, Ear and Throat Hospital, New York
****Chairman, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, New York Hospital, Cornell Medical Center, New York
*****Chief, Head and Neck Surgery, St. Vicente Hospital, Medical Center, New York

The surgical plan was to use a standard parotidectomy incision (lazy s), develop the facial flaps, and then investigate the parotid gland and establish if the tumor was an anterior lobe tumor or a true accessory parotid gland tumor. The flaps were developed up to the anterior border of the parotid gland. Palpation of the gland failed to demonstrate any pathology. The flaps were raised further and the parotid duct was identified. Inferior to Stensen's duct the extraparotid buccal branch of the facial nerve was identified. (Fig. 2) About 1.0 cm. anterior to the border of the parotid gland, the tumor was located,inferior to the parotid duct and superior to the buccal branch of the facial nerve, (Fig. 3) The tumor was dissected through a plane below the Stensen's duct and removed in total without injury to the facial nerve or parotid duct.

The tumor measured 2.5 cm., and a frozen section confirmed the diagnosis of pleomorphic adenoma. A drain was placed and the wound closed. Postoperatively facial nerve function remained intact. The patient was discharged on the third postop day. The patient is currently doing well.

Case 2

A forty-nine years old white male who had just undergone a vigorous diet with weight loss noticed an asymptomatic right cheek mass. As the patient continued to lose weight, the mass in the right cheek became more prominent. He was suffering from nasal obstruction secondary to an old nasal injury. At this point the patient decided to seek medical attention.

Physical examination revealed a 1.5 cm. mass in the right cheek. The mass was nontender and mobile, and facial nerve function was intact. When the patient smiled, the mass was very evident. Oral mucosa was normal and upon bimanual palpation a mass was palpated proximal to the Stensen's duct papilla. Nasal examination demonstrated bony deformities and severe nasal septal deviation with spur formation. A head and neck consultant concluded that the patient had a right parotid tumor. A CT Scan was obtained which showed a mass anterior to the right parotid gland. (Fig. 4)



Fig. 2: *Inferior to Stensen's duct A, the extraparotid buccal branch of the facial nerve is identified.*

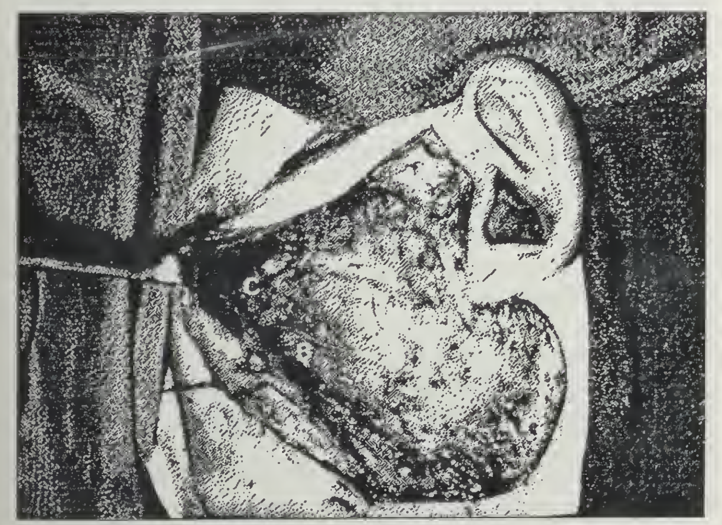


Fig. 3: *The accessory parotid gland tumor C, Stensen's duct A, extraparotid buccal branch of the facial nerve, B.*

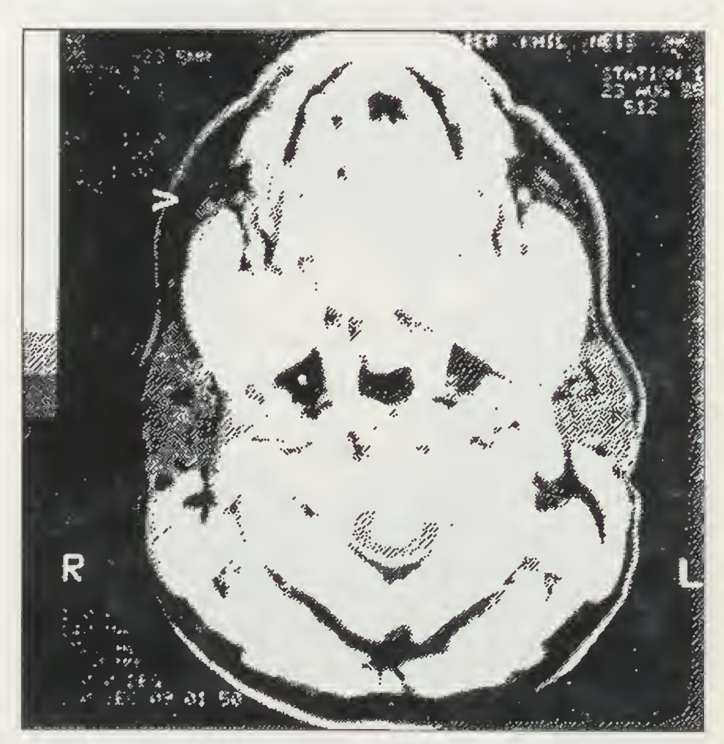


Fig. 4: *Accessory parotid gland tumor located anterior to the right masseter.*

The patient was admitted to the hospital for a Submucosal resection and right parotidectomy. All preoperative studies were normal. A standard parotidectomy incision was made. The skin flaps were developed and no tumor was found in the parotid gland. The flaps were further developed beyond the parotid gland. An extraparotid facial nerve branch was encountered and was identified as the buccal branch of the facial nerve.

Superior to the nerve, Stensen's duct was identified. As the dissection continued anteriorly, following the duct, the tumor was found at the distal portion of Stensen's duct. The tumor was lateral and inferior to the duct and cephaled to the buccal nerve. With careful preservation of both structures, the tumor was dissected free. The mass measured 1.5 cm. and was sent for frozen section. Pathology reported the tumor to be consistent with a pleomorphic adenoma. A drain was placed, the wound closed, and a pressure dressing was applied.

Postoperatively, the facial nerve function was intact and the patient was discharged on the third postop day. At one and a half years, the patient is doing well.

Case 3

A forty years old white male was evaluated due to a right cheek mass. The patient claimed he had noticed the mass two months ago while shaving. He denied any other symptoms. No history of trauma, irritation or swelling was elicited. Physical examination revealed a right cheek mass approximately 2.0 cm. in diameter, nontender and mobile. The facial nerve was intact. Oral mucosa was normal and upon palpation, the mass was felt to be anterior and lateral to the masseter muscle. A CT Scan demosntrated a 1.0 cm. soft tissue mass overlying the masseter muscle, with proximal Stensen's duct dilatation. (Fig. 5) Due to the high density of the mass, it was suggestive of a calculus.

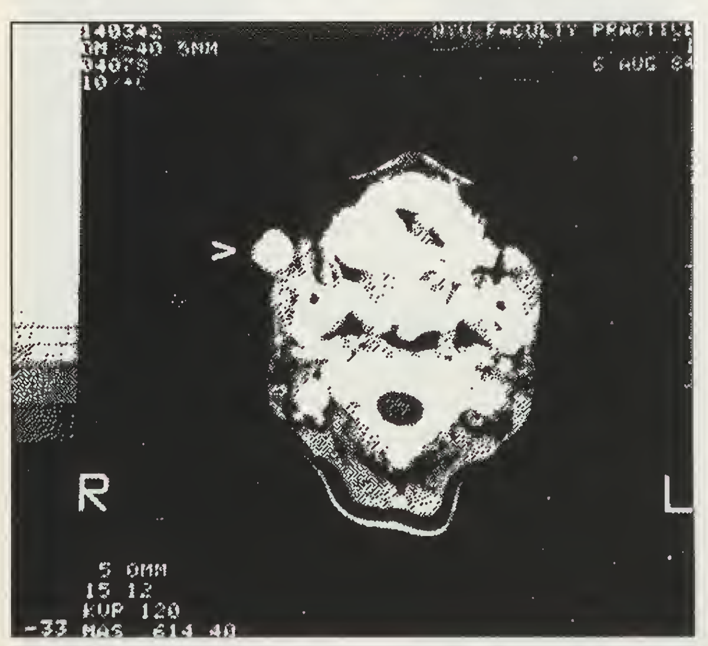


Fig. 5: ***CT Scan of face demonstrate a 1.0 cm soft tissue mass overlying the right masseter muscle.***

The patient was subsequently admitted to the hospital. All preoperative studies were normal. The parotid gland was approached by a modified Blair incision and was found to be normal. The dissection was continued anterior to the parotid gland and the masseter muscle. At this point, a 1.5 cm. mass was identified. The extraparotid branch of the facial nerve, the buccal branch, was located superior to the tumor. The tumor as it was dissected, hugged the parotid duct. The tumor was then removed with a cuff of soft tissue including a portion of the Stensen's duct. The duct was ligated proximally and distally. Frozen section showed the mass to be inflammatory. A drain was placed, the wound was closed, and a pressure dressing was applied.

Pathology revealed the tumor to be low grade mucoepidermoid carcinoma within the periparotid tissue. Postoperatively the patient developed a wound hematoma that was treated at bedside. The facial nerve was intact. The patient was discharged on the tenth postoperative day. At two years there is no evidence of disease.

Case 4

This is a thirty-five years old female with a three month history of a left cheek mass. The patient denied any symptoms other than a concern for the mass which was noticeable upon smiling. There was no history of trauma or infection.

Physical examination showed a left cheek mass approximately 2.0 cm. in diameter. The mass was soft and nontender and facial nerve function was intact. The mass was located anterior and lateral to the masseter muscle, and it became very prominent upon smiling. Oral mucosa was normal and the mass was palpated proximal to the papilla of Stensen's duct. The diagnostic impression was that of an accessory parotid gland tumor.

The patient was admitted to the hospital and all preoperative studies were normal. Through a standard parotidectomy incision, the skin flaps were elevated. The parotid gland was found to be normal and the mass was found to be anterior to the main parotid gland. The tumor was found to be adherent to the duct. The buccal branch of the facial nerve was found to be inferior to the tumor. Due to the fact that the tumor could not be dissected from the parotid duct, the mass was excised with a segment of Stensen's duct. The proximal and distal portions of the duct were ligated. Frozen section reported the tumor to be benign. A drain was placed and the wound closed.

Postoperatively, the facial nerve was intact. Permanent pathology section reported the tumor as a benign lymphoepitheliar lesion. The patient was discharged on the third postoperative day. She developed a salivary cyst requiring occasional aspiration. Now at three years, the patient is doing well.

Case 5

A 50 year old white female known to have a left cheek mass for seven years. The mass was small, "pea size" and didn't change in size. After a face lift the mass became prominent and started to increase in size.

Physical examination showed a left cheek mass of approximate 1.0 cm. The facial nerve function was intact. Upon palpation, the mass was solid, nontender, and the skin was normal. Intra oral examination was normal, good salivary flow from the papilla. On bimanual palpation, the mass was felt anterior to the anterior border of the masseter muscle. The rest of the head and neck examination was normal except for the recent scars of the rhythydectomy.

A CT Scan was done, demonstrating a mass anterior to the left parotid gland. (Fig. 6) The rest of the exam was normal. The patient was admitted to the hospital for surgical excision. For cosmetic reasons the flap was developed using the previous face lift incision. As the flap was developed anteriorly, Stensen duct was identified. The mass was identified over Stensen duct superiorly, confirming the diagnosis of an accessory parotid gland tumor. The extraparotid branch of the facial nerve, the buccal branch was identified superior to the mass and Stensen duct. The mass was excised, Stensen duct and the buccal branch of the facial nerve preserved. The report from frozen section was benign.

The wound was closed, a drain placed and a face lift dressing applied. Postoperatively the facial nerve was intact. The pathologic report described the lession as a benign lymphoepithelial lesion. The patient was

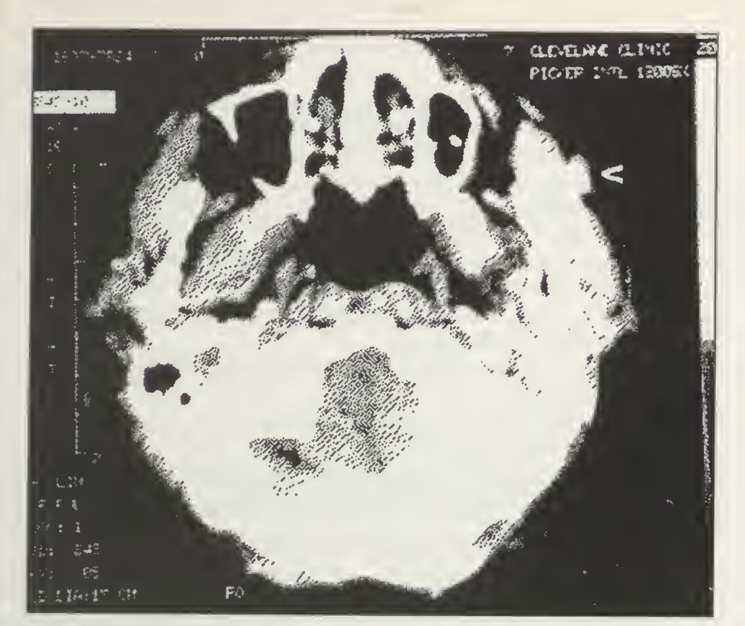


Fig. 6: *Accessory parotid gland tumor anterior to the left parotid gland.*

discharged from the hospital on the forth postoperative day and at follow up the patient was doing well.

Discussion:

Anatomy

The Nomina Anatomica has separate designations for both the parotid gland and the accessory parotid gland. (1) Tumors arising from the accessory parotid gland (APG) are rare and uncommon. The APG is a separate salivary gland that may arise at any point from the anterior border of the parotid gland up to the buccal mucosa.

It will run adjacent to Stensen's duct throughout its course and will empty into the duct via single or multiple ducts. The APG will be found most commonly superior and lateral to Stensen's duct, toward the mid distance of its course.

In a study of normal adult cadavers, Frommer found APG in 20 of 96 dissections. (10) He found that the APG varies in size fron "pea size" to "lima bean size". In general, they were found superior or lateral to the parotid duct as reported by Perzik and White. (16) The APG ducts empty into the Stensen's duct via single or multiple ducts. Perzik and White found as many as ten ducts in some patients in their series.

Histologically there seems to be no difference between the normal salivary gland tissue of the parotid gland and the accessory parotid gland. There were no differences in their acinic or ductal systems. There was an increased proportion of fat and fibrous connective tissue with a decrease in glandular elements. This was considered to be a normal aging phenomenon. Tumors of the APG are more often benign than malignant (Table 1).

Incidence

Tumosr of the APG are rare. The incidence in reported series has been variable. Johnson and Spiro (11) reviewed the experience at the Sloan Kettering Memorial Cancer Center. Of 2,261 patients with parotid tumors, only 23 patients had true accessory parotid gland tumors. This shows an incidence of approximately 1%.

In another report by Perzik and White (16) of 591 operations for parotid tumors, the incidence was 7.7% for accessory parotid gland tumors. Their criteria for identifying accessory parotid gland tumors may have been different. They may have based their criteria on Anderson and Byars (1), 1965 definition of the accessory parotid gland as "the anterior projection of normal parotid gland which often accompanies the parotid duct in its course toward the oral cavity". Conley (5) in over 3,000 parotidectomies has never encountered tumors of the accessory parotid gland, but has identified normal accessory parotid glands.

Diagnosis

The diagnosis of a tumor of the accessory parotid gland is based upon the suspicion of its possible presence. When evaluating a patient with a cheek mass located in the plane of the course of the Stensen's duct, one must be aware of such a possibility.

Tumors may arise in the region of the cheek from different structures, ranging from benign to malignant. Tumors may develop in this region from adipose tissue, muscle, facial nerves, ducts, lymphatic, vascular structures and the accessory parotid gland.

In addition to the patient's complete history and careful physical examination, one must be aware of this possibility in order to arrive at the correct diagnosis. Several diagnostic methods have been used to establish the correct diagnosis. In the past, sialography was utilized. With this method, secondary ducts were identified in addition to indentations of the Stensen's duct. Richard et. al. reported performing sialograms in three of their four cases, all with negative results. (18) Johnson and Spiro reported using sialograms in four of twenty-three patients, three being negative and one misleading. (11) Polayes et. al did sialograms in all seven cases reviewed, with four of seven being negative. (17)

Table I
Accessory Parotid Gland Tumos Reported

Authors	# of Cases	Male	Female	Ages	Benign	Malignant
Johnson, Spiro(11)	23	8	15	23-61	11	12
Perzik, White (16)	11	6	5	24-60	6	5
Richard, Chait (18)	4	2	2	25-35	4	0
Juanbe, Anand,	5	3	2	27-50	4	1
Polayes, Rankow (17)	7	3	4	35-51	5	2

Fine needle aspirtation is becoming more popular as more pathologists are trained in cytopathologic techniques. This may be a valuable tool if one has within its Pathology Department a pathologist trained in these techniques. Fine needle aspiration was performed in one of the cases presented establishing an accurate preoperative diagnosis. Johnson and Spiro reported aspiration biopsy positive diagnoses in seven of eight patients.

The use of the CT Scan has proven to be the most valuable technique. To our knowledge, CT Scan has not been used for this purpose in the past. In four of the five cases presented, preoperative CT Scans of the parotid region were obtained. In all four cases, CT Scans demonstrated anterior extraparotid masses. CT Scans may then be the diagnostic modality of choice.

Treatment

Surgery is the treatment of choice in accessory parotid gland tumors. Even with a good understanding of the surgical anatomy of the facial nerve, it would be unwise to attempt to perform an open biopsy or surgical extirpation via a cheek skin incision. In doing this, one risks injury to the facial nerve and leaves an unwarranted facial scar. The same can be said of an intraoral approach which also has the disadvantage of a contaminated field.

We recommend a surgical approach utilizing various parotidectomy incisions. They can be a lazy s, hockey stick, Blair or rhytidectomy incision. This would result in a better cosmetic outcome. Once the cheek flaps have been raised, the diagnosis of an accessory parotid gland tumor can be confirmed. The first step is the identification of anatomic structures. Stensen's duct should be easy to identify, except for larger tumors which may cause distortion of the duct. Depending on the histology of the tumor, local excision, wide excision, superficial parotidectomy or a more radical ablative procedure can be decided at this time.

The most important anatomic consideration in the dissection of an accessory parotid gland tumor is the facial nerve. A complete understanding of the facial nerve is essential, especially the extraparotid distribution and its relation to the Stensen's duct. The extraparotid distribution of the facial nerve is prone to multiple variations. Extensive anatomic studies of the facial nerves have been documented in the literature by Davis, Bernstein, Nelson, Conley and recently Catalano and Katz. (7,2,13,6,12)

The two branches most frecuently encountered when dissecting an accessory parotid gland tumor will be the buccal branch and the zygomatic branch of the facial nerve. It is important to understand these two branches and their possible variations. Perzik and White dissected in seven cases the buccal and zygomatic branches of the facial nerve, while in four cases the buccal branch alone was identified. In Richard's report of four cases, he found the buccal branch only, and in all cases the nerve ran cephalad to the Stensen's duct. (18) In this report, only the buccal branch of the facial nerve was encountered. In three cases it ran inferior to the Stensen's duct, and in the remaining two cases it ran superiorly. This demonstrates the great variability of extraparotid facial nerve distribution of the buccal and zygomatic brances in relation to Stensen's duct.

Radiation therapy has been used both pre and postoperatively as reported by Johnson and Spiro, and Perzik and White. (10,16) Radiation therapy should be used as an adjuctive therapy in aggressive and highly malignant tumors. In no series has chemotherapy been used.

Conclusions:

1. Accessory parotid gland tumors are rare and a distinct pathologic entity, not to be confused with the anterior projection and prolongation of the parotid gland.
2. The incidence of accessory parotid tumors is around 1% of parotid tumors.
3. Benign tumors are more common.
4. Histologically speaking, accessory parotid gland tumors do not differ from tumors of the parotid gland.
5. Accessory parotid gland tumors usually present as asymptomatic cheek masses.
6. Fine needle aspiration and CT Scan may aid in establishing the correct diagnosis.
7. Treatment is surgical and is best achived via a parotidectomy incision avoiding a facial scar.
8. Identification of the extraparotid distribution of the facial nerve is vital because of its anatomic variation in relation to the Stensen's duct.

Resumen: El diagnóstico y manejo de una masa tumoral en el cachete es una tarea difícil debido a su relación con el nervio facial. Cuando se evalúe un crecimiento de esta naturaleza las consideraciones incluyen un tumor de la glándula accesoria de la parótida. La glándula accesoria de la parótida se reconoce como una identidad aparte de la glándula parótida por la nomina anatómica. Los tumores de la glándula accesoria de la parótida son raros y poco comunes, con aproximadamente 68 casos reportados en la literatura. En esta comunicación, cinco casos adicionales de tumores de la glándula accesoria de la parótida son presentados. La anatomía de diagnóstico y el manejo de estos tumores son discutidos con una revisión de la literatura pertinente.

References:

1. **R Anderson, LT Byars.** Surgery of the Parotid Gland. St. Louis: The C.V. Mosby Company; 1965.
2. **L Bernstein, RHO Nielson.** Surgical Anatomy of the Extraparotid Distribution of the Facial Nerve. Arch Otolaryngol Head & Neck Surgery 1984; 110: 177-183.
3. **JB Brown, MP Fryer.** Tumors in the Parotid Regions. Am Surgeon 1951; 18: 880-890.
4. **JJ Conley.** Personal Communication.
5. **JJ Conley.** Techniques of Extratemporal Facial Nerve Surgery in a Mieklke (ed.): Surgery of the Facial nerve Philadelphia: W.B. Saunders Co.; p. 1973; 147-174.
6. **RA Davis, BJ Anson, JM Budinger**, et. al. Surgical Anatomy of the Facial Nerve and Parotid Base on a Study of 350 Cervicofacial Halves. Surg. Gynecol. Obstet. 1956; 102: 358-412;
7. **RA Einstein, AL Perzik.** Parotid Sialography. California Med 1951; 88: 98-104.
8. **FW Foote Jr., El Frazell.** Tumors of the Major Salivary Gland. Cancer 1953; 6:1065.
9. **J Frommer.** The Human Accessory Parotid Gland: Its Incidence, nature and Significance. Oral Surg. 1977; 43: 671-676.
10. **FE Johnson, RH Spiro.** Tumors Arising in Accessory Parotid Tissue. Am J. Surgery 1979; 138: 576-578.
11. **AD Katz, P. Catalano.** The Clinical Significance of the Various Anastomotic Branches of the Facial Nerve. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 113: 1987; 959-961.
12. **DW Nelson, RD Gingrass.** Anatomy of the Mandibular Branches of the Facial Nerve. Plastic Reconstr. Surgery 1979; 64: 479-482.
13. Nomina Anatomica, fourth edition. Amsterdan Oxford: Excepta Medica; p. A 1977; 46.
14. **SL Perzik.** End Results in Parotid Tumors. California Med 1957; 86 (4): 223-228.
15. **SL Perzik, IL White.** Surgical Management of Preauricular Tumors of the Accessory Parotid Apparatus. Am. J. Surg. 1966; 112: 498-503.
16. **IM Polayes, RM Rankow.** Cyst masses and Tumors of the Accessory Parotid Gland. Plast Reconstr Surg 1979; 64(1): 17-23.
17. **AT Richards, LA Chait, RB Skudowitz.** Tumors of the Accessory Parotid Glands, Case Reports. S Afr Med J 1984; 16(65): 971-972.
18. **IL White**, Sialography: X Ray Visualization of Mayor Salivary Glands. Laryngoscope 1972; 82: 2032-2048.

Original Studies

Parotid Tumor as the First Manifestation of HIV Disease

*Charles Juarbe, M.D.**
*Eduardo De León, M.D.***
*Gladys Cruz, M.D.***

Summary: We document the evaluation and results of three patients who presented with cystic parotid tumors. In all three cases lymphoepithelial cysts of the parotid salivary gland was pathologically proven. In all three cases HIV infection was subsequently established as the primary disease process. Lymphoepithelial lesions of the parotid gland should alert physicians to the possibility of underlying HIV infection.

The largest of the salivary glands is the parotid. Tumors of the salivary glands are most frequently seen in the parotid gland. Seventy five percent of all parotid gland neoplasm will be benign and twenty five percent will be malignant. It will affect more women than men. The exception will be Wharthin's Tumor, that it is seen mostly in men.(13)

A lump in the parotid gland causes great concern to the patient and the physician because of its implications. To the patient the mayor fear will be if the growth is cancer. The patient will experience the stress related to tests, biopsy, X-Ray, Scan, Surgery and the possibility of radiation therapy or chemotherapy. To the Otolaryngologist-Head and Neck surgeon, surgery of the parotid gland is challenging because of its relation to the facial nerve.

Over the past few years the literature has been flooded with reports and articles related to the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and everyday new pieces of information regarding AIDS are promptly communicated. AIDS is probably the most significant disease to affect the human race in this century. Parotid Tumors is one of the otolaryngologic-head and neck manifestations of HIV disease.

If the diagnosis of HIV disease is present physicians in general will focus their efforts in detecting specific organ involvement usually affected with this virus. In this report we discuss three cases of parotid tumors in patients who were unsuspected of having HIV infection and the diagnosis was established after standard care for parotid mass was completed. Its implications and future guidelines are discussed.

Case I:

A forty five (45) year old white male with a three year history of bilateral parotid masses. The tumor had increased in size over the past six months. The patient's past history was unremarkable and denied any risk factors for HIV infection. A CT Scan was obtained which confirm bilateral parotid cystic lesions without enlarged lymph nodes. The primary diagnostic consideration was that of a parotid Wharthin Tumor. The right parotid had the largest tumor. (Fig. 1) Surgery was advised.

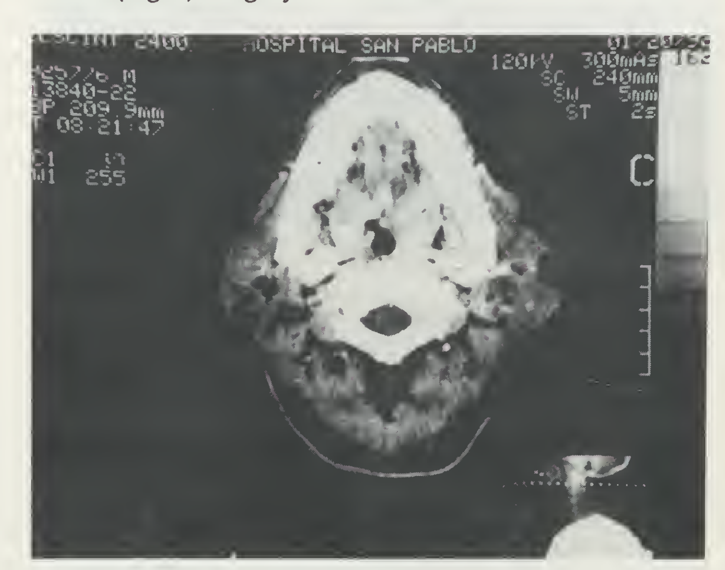


Fig. 1 - Bilateral Parotid Cystic Lesions

The patient was hospitalized and all preoperative studies were normal. Medical clearance was granted for surgery. The patient underwent a standard right superficial parotidectomy with facial nerve dissection. Frozen section reported a benign lymphoepithelial lesion. The patient was discharged on the third post operative day. At follow up the wound healed poorly and developed a salivary fistula which healed promptly. The final pathologic report was a benign lymphoepithelial cyst. Due to the association of these lymphoepithelial lesions and HIV infection, the patient was requestioned for risk factors and the possibility of HIV infection. The patient refused HIV testing. Surgery of the contralateral parotid was postponed for a period of observation. Four months later the patient was hospitalized with pneumonia. Due to failure to improve to medical therapy, HIV tests were performed with positive results both in Elisa and Western blot.

**Section Department Otolaryngology, Head and Neck Surgery Department of Surgery, San Pablo Hospital.*
***Department of Pathology San Pablo Hospital, Bayamón, Puerto Rico*

Case II:

A forty seven (47) year old white male comes with a chief complaint of a left parotid lump present for two years which was increasing in size. A CT Scan demosntrated a cystic lesion in the inferior pole of the parotid anterior to the left of the sternomastoid muscle (Fig. 2). The patient was questioned for risk factors for HIV infection which were denied. The diagnostic possibilities were lower pole parotid cyst vs. a branchial cleft cyst.



Fig. 2 - Cystic Lesion of Left Parotid.

The patient was hospitalized, all pre-operative studies were normal. Medical clearance was granted for surgery. The patient underwent a left superficial parotidectomy with facial nerve dissection . At surgery a distinct cyst with a duct was dissected (Fig. 3). A branchial cleft cyst was suspected. Frozen and permanent pathologic sections reported a Benign Lymphoepithelial cyst. The patient had an uneventful post operative course except for general malaise, weakness and weight loss. With the parotid tumor diagnosis of Benign Lymphoepithelial cyst, HIV testing was performed with positive results.

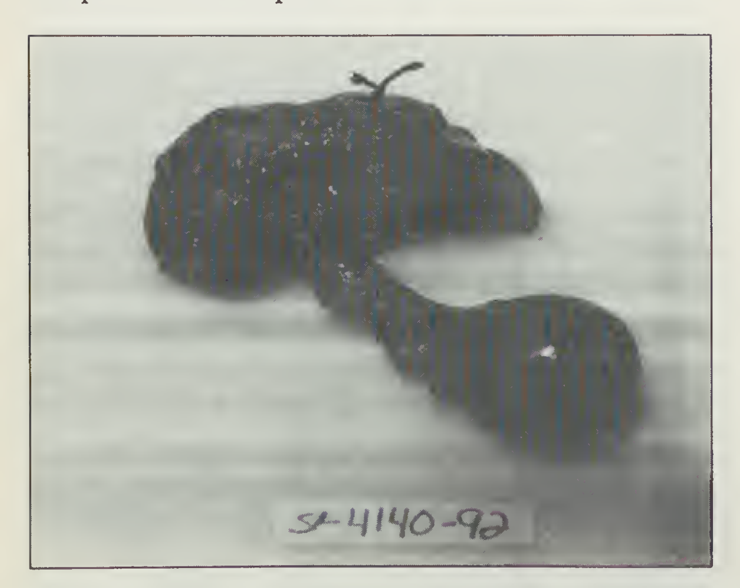


Fig. 3 - Rounded dark red tissue mass measuring 2.5 x 2 cm. Attached to the parotid gland by an enlongated duct-like structure. Upon section, the mass is cystic connected to the parotid by a thin tract.

Case III:

A thirty four (34) year old white female, married, mother of three children was referred for evaluation of a right parotid mass. The past history revealed three C-Sections, recent anterior posterior colporrhaphy repair. Smoker of one pack of cigarettes per day. CT Scan revealed two large cystic lesions of the right parotid (Fig. 4). Risk factors for HIV infection denied. Surgery was scheduled and canceled because of abnormal liver function tests. The medical consultant concluded viral hepatitis. The patient was re-questioned for HIV infection and viral hepatitis risk factors which were denied. Surgery was scheduled.

The patient was admitted to the hospital with a warning of blood and body secretions. Surgery was performed with the care of suspected HIV disease. A right superficial parotidectomy with facial nerve dissection was performed. Frozen sections were reported as Benign Lymphoepithelial Lesion of parotid gland with cyst formation. The post operative course was uneventful. Two months from surgery the patient developed encephalitis and suffered a cerebral vascular accident and tested positive for HIV disease.



Fig. 4 - Two large cystic lesion in the right parotid.

Results:

Three patients underwent parotid surgery for suspected parotid gland tumors. There were two males an one female. Their ages range from 34 to 47 with a mean age of 40 years of age. There were no known risk factor for HIV infection at the time of surgery. One patient had positive viral hepatitis titers. All patients had a pre operative CT Scan of the parotid gland and the neck. There was one left lesion, one right lesion and one with bilateral parotid involvement. All lesions were cystic and no significant cervical adenopathy by CT Scan was noted in any case.

The three patients underwent superficial paroidectomy with facial nerve dissection. The pathologic diagnosis for the three cases was benign lymphoepithelial cyst with multiple cyst formations. One patient developed a salivary fistula that healed without surgical treatment. There were no deaths.

All patients eventually tested positive for HIV infection. Two patients developed AIDS. Positive risks factors for

HIV infection were eventually obtained. One had history of IV drug abuse and the other had homosexual contact. All patients were referred to an infectious disease specialist for further treatment. No comment can be made regarding follow-up because all three cases have ocurred between February and July 1992.

Pathology of Salivary Gland Lymphoepithelial Lesion:

Microscopic sections of the salivary gland tumor usually shows that the mass consists of multiple enlarged lymph nodes and portions of salivary gland that are not easily distinguishable on gross examination. The bulk of the excised tissue is made up of lymph nodes showing follicular hyperplasia; the enlarged follicles comprise markedly expanded and irregularly shaped reactive germinal centers that show a typical starry-sky pattern of acute HIV lymphadenitis. The germinal centers contain large amount of monocytoid lymphocytes with tingible bodies (macrophages engulfing nuclear debris). Portions of salivary gland are infiltrated by inflammatory cells and ducts appear lined by metaplastic squamous epithelium. Large cystic structures forming keratin cysts are found secondary to obstruction of the ducts. Foreign body giant cells and inflammatory cells secondary to the leakage of keratin may be also seen, thus giving a picture that mimics Benign Lymphoepithelial Lesion or Mikulic's Disease. (1) In some cases, the lesion may resemble to some extent that seen in Sialotithiasis and in Sjogren's Syndrome or may lead to a misinterpretation of Whartin's tumor associated with·AIDS. (2-6)

Discussion:

Puerto Rico ranks high in the incidence for the Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). In the face of this reality, physicians and particularly physicians in the specialty of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, will evaluate and treat patients with HIV infection. The otolaryngologic and head an neck manifestations of AIDS are many. These include infections like herpes, TB or candidiasis or neoplastic as lymphoma, Kaposi sarcoma and lymphoepithelial lesions. Cervical lymphadenophathy is a frequent finding in these patients. Every organ in the field of Ears, Nose and Throat can be affected. (5,7,8,9,10)

At the present time there is no consensus regarding the most appropriate diagnostic and therapeutic approach to patients with HIV associated lymphoepithelial lesion of the parotid gland. (3) If a patient comes to consultation with AIDS or a HIV sero positive test with a parotid tumor, lymphoepithelial lesions would be high in the differential diagnosis. When patients and their physicians do not suspect HIV infection, the differential diagnosis of parotid tumors is quite different. Understanding the intimate association of lymphoepithelial lesions of the parotid salivary gland and HIV infection will alert the physician of this possibility.

A good present history and review of past history, habits, sexual activity, drug abuse, prior illnesses, etc., can in most cases lead the physician to a diagnosis. But when the patient denies all possible risk factors, the physician should still be able to suspect the diagnosis and order the appropriate HIV serology.

In most reproted series and case reports of salivary glands lymphoepithelial lesions, the majoriry of the patients had AIDS or HIV infection. (1) Similar to this report in several instances the diagnosis of AIDS or HIV infection is established after surgery of the parotid gland lesion. As described in these three cases a parotid tumor may be the first manifestation of HIV infection and AIDS. CT Scan of the parotid gland and the neck will be the most valuable diagnostic tool. (2) If the parotid lesion is cystic, this should alert the physician of a possible salivary gland lymphoepithelial lesion. Because of its association with HIV infection, testing for HIV is strongly encouraged.

One diagnostic procedure that can aid us in establishing the diagnosis of a lymphoepithelial lesion would be a fine needle aspiration. (4) In a report by Terry et. al fine needle aspiration was very useful in confirming the diagnosis of lymphoepithelial lesion in 68% of the cases.(1) Shaha et. al found that fine needle aspiration although not conclusively diagnostic of lymphoepithelial lesions it does excludes primary salivary tumors.(3)

Once the diagnosis of Lymphoepithelial lesions is suspected the patient should undergo a complete medical evaluation to exclude HIV infection, AIDS related complex (ARC) or AIDS. If the workup is negative then the patient should undergo surgery. If the HIV infection is confirmed other options exist. In most series patients have been treated surgically.(3,4) In a study of 60 patients by Terry et. al,.(1) there were various treatment regimens. Some patients had repeated cyst aspiration, some underwent low dose radiation therapy, some elected AZT treatment and most patients were treated surgically. Recurrence has been reported with all forms of treatment. The morbility and mortality is high, primary related to the HIV infection and AIDS.

Conclusion:

When a patient comes for the evaluation of a parotid mass and doesn't have AIDS or known HIV infection, a detailed history should be obtained. If the lesion is cystic, a fine needle aspiration should be performed. The patient should be advised of the association of lymphoepithelial lesions and HIV infection. The patient should be encouraged to undergo a full medical evaluation and HIV testing prior to treatment. If the evaluation reveals negative results, surgery should be performed. On the other hand if the evaluation for HIV infection is positive, the physician and the paramedical staff should take the necessary precautions.

Resumen: En este estudio se presentan tres pacientes con una queja principal de masas en las parótidas. Estudios patológicos confirman la presencia de Lesiones Lymphoepiteliales Quísticas como la causa de las masas en las parótidas. En todos los pacientes infección con HIV eventualmente se confirma como la enfermedad primaria. Lesiones lymphoepiteliales de la parótida deben alertar a la posibilidad de infección con HIV.

References:

1. Terry J.H., Loree TR, Thomers MD, Martin J.R.: Mayor Salivary Gland Lymphoepithelial lesion and the Acquired Immune Deficiency Syndrome. American Journal of Surgery 1991; 162: 324-329

2. **Shugar JMA, Som P.M., Jacobson AL** et al, Multicentric Parotid Cyst and Cervical Adenopathy in AIDS Patients. A newly Recognized Entity: CT and MR. Manifestations. Laryngoscope, 1988; 88: 772-775
3. **Shaha A., Thelmo W. Jaffe, B.M.** Is parotid Lymphadenopathy a New Disease or Part of AIDS? American Journal of Surgery 1988; 156: 297-300
4. **DeVries, E.J., Kapadia, S.B., Johnson, J.**, et. al., Salivary Gland Lymphoprofilerative Disease in Acquired Immune Disease. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 1988; 99: 59-62
5. **Marcusen, D.C., Sooy, C.D.** Otolaryngologic and Head and Neck Manifestation of Acquired Immune Deficiency Syndrome. Laryngoscope 1985; 95: 401-405
6. **Batsakis, J.G.**: Lymphoepithelial Lesion and Sjogren's Syndrome. ANN. Otol, Rhinol. Laryngology 1987; 96: 354-355
7. **Radkowski, D., Domanowski, G.** Acquired Immune Deficiency Syndrome Related Parotid Lymphadenopathy. Archives Otolaryngology Head and Neck Surgery, 1990; 116: 860-863
8. **Lucente, F.E., Dull, B. Pincus, R.L.** Acquired Immune Deficiency Syndrome in Otolaryngology. Otolaryngology Head and neck Surgery Update 1. Mosby 1989; 277-283
9. **Dichtel, W.J., patow, CA.** The Acquired Immune Deficiency Syndrome AIDS and Otolaryngologic Practice. American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery. Instructional Courses. Vol. 1, 1988. Mosby 1988; 3-11
10. **Rosenberg, R.A., Schneider, K.L., Cohen, N.L.** Head and Neck Presentations of Acquired Immune Deficiency Syndrome. Laryngoscope 1984; 94: 642-647
11. **Ryan JR, Ioachim HL, Marmer J**, et. al.: Acquired immune deficiency syndromerelated lymphodenopathies presenting in the salivary gland lymph nodes. Arch Otolaryngol 1985; 111: 554-556
12. **Ilirsch RC, Jaffe ES**: Sojgren's syndrome like illness associated with the acquired immunodeficiency syndrome-related complex. Hum Pathol 1987; 18: 1063-1069
13. **Juarbe, C.** et. al: Parotidectomy in an Urban Community Hospital, Boletin Asoc. Med. P.R. 1989; 81: 427-429

La Oración del Médico

Dios Todo Poderoso, Tu Infinita Sabiduría ha creado el cuerpo humano combinando diez mil veces, diez mil partes en el, para que actúen incesantemente y armoniosamente en la preservación del todo, en toda su belleza y que cobija el alma infinita. Pero cuando la fragilidad de la materia altera o interrumpe este orden, el cuerpo se enferma.

Ilumina mi mente para reconocer los cambios y que pueda comprender aquello que no veo o que está oculto. El arte de tratar y curar a tus criaturas tiene límites delicados e indefinidos, por lo tanto, no permitas que falle en ver aquello que es visible, pero de igual manera, no me permitas reclamar aquello que no se pueda ver. Nunca permitas mi distracción o que pensamientos extraños desvíen mi atención del enfermo ya que, las deliberaciones y reflexiones en torno a la preservación de la vida y la salud de tus criaturas, son grandiosas y sagradas.

Permite el inconformismo en la gran ciencia que es mi profesión. Nunca permitas que piense que he alcanzado suficiente sabiduría, pero asegurarme la fortaleza, el tiempo y la ambición para continuamente ampliar mis conocimientos. El arte es grande, pero la mente humana siempre está expandiéndose.

Por Maimonides (1135-1204), rabino Moisés ben Maimon, llamado el judío más importante de la historia después de Moisés, Nativo de España, quien ejerció además en Marruecos y Egipto. La oración que se le atribuye, se considera a la par con el Juramento de Hipócrates como una guía ética para la profesión médica.

Case Reports

Bacteremia and Meningitis Caused by Gemella Morbillorum

Bernard Christenson, M.D., F.A.C.P.

Summary: Gemella morbillorum is an unusual organism capable of causing serious infection. This case report is the first known case of Gemella morbillorum meningitis and bacteremia. This case is unique with respect to the organism isolated and the presence of bacteremia and meningitis in a previously healthy man.

Gemella morbillorum is a facultative anaerobic gram-positive, catalase-negative cocci which has been previously associated with human endocarditis. (1) Meningitis by Gemella morbillorum has not been previously reported in the English-language literature. We present a case of Gemella morbillorum bacteremia complicated with acute meningitis in a previously healthy man.

Case Report:

A 59 year-old man with no significant past medical history was admitted to the hospital for evaluation of acute changes in mental status. A history of fever and myalgias for 3 days (Temperatures to 39°C) was obtained. Patient had been prescribed oral penicillin 500 mg every 6 hours but only took 6 doses. He persisted symptomatic with headache and neck pain and developed disorientation for which reason was brought to the hospital for evaluation.

Upon physical examination he was found stuporous and dehydrated; his temperature was 40°C. Nuchal rigidity was present without papillaedema or focal neurological findings. There were no heart murmurs. Laboratory studies revealed a white blood cell (WBC) count of 23,900/mm^3 (76% neutrophils, 20% lymphocytes and 2% of band forms). Examination of cerebrospinal fluid revealed 23 WBCS/mm^3 with 90% polymorphonuclear cells and 10% mononuclear cells. A protein level of 402 mg/dl; and a glucose level of 6 mg/dl (serum glucose), 151 mg/dl) was documented. The gram stain of the CSF was negative, bacterial antigens by latex agglutination were not done. Chest radiograph was unremarkable.

Hospital Course:

The patient developed acute respiratory failure requiring mechanical ventilation and was transferred to the intensive care unit. Computed tomography of the brain with contrast showed a possible subtle early ischemic infarct in the right middle cerebral artery territory. The patient was treated initially with IV penicillin G (24 million units per day) and IV cefotaxime (12 gms per day). Blood and CSF cultures revealed gram-positive cocci which were identified as Gemella morbillorum.

Within 24 hours the patient improved. He became oriented and within 48 hours no nuchal rigidity was detected and fever subsided. He was extubated. An echocardiogram failed to reveal vegetations on the heart valves and repeated computed tomography of brain was reported as normal. The patient was treated with a 14 day uneventful course of IV penicillin G.

Discussion:

Gemella morbillorum previously designated as Streptococcus morbillorum has been reclassified in the genus V of the family streptococci (3). Its two known species Gemella morbillorum and Gemella haemolysans are both facultative anaerobic gram positive cocci, catalase negative. The gram stain of blood cultures of these isolates may be indeterminate or show a variable morphology. At times they may be confused with diphtheroids (4). The normal habitat of Gemella morbillorum has not be elucidated but most likely is the intestinal and urogenital tract (2). Both species have been isolated from human sources and have been reported to cause human infections in particular infective endocarditis (1,2) and suppurative infections 92).

This is the first known case of Gemella morbillorum causing meningitis secondary to bacteremia. The diagnosis of infective endocarditis in unlikely in this case because of the absence of a heart murmur, lack of risk factors such as valvular heart disease and normal echocardiogram. Our experience shows that Gemella species have a similar antimicrobial susceptibility to viridans streptococci. Gemella species should be regarded as organisms capable of causing human infection including meningitis.

Resumen: Gemella morbillorum es un patógeno poco usual, capaz de producir infección severa en el ser humano. Se presenta el primer caso de meningitis y bacteremia causado por Gemella morbillorum.

References:

1. **Buu-Hoi A, Sapoetna A, Branger C, Acar JF.** Antimicrobial susceptibility of Gemella haemolysans isolated from patients with subacute endocarditis. Eur J Clin Microbiol 1982; 1: 101-106
2. **Gallis, HA.** Viridians and B-hemolytic (non-group A,B, and D) Streptococci, In: **Mandel, GI, Douglas, RG, Bennett, JE,** Eds Principles and Practice of Infectious Diseases 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1990: 1563-1572
3. **Kilpper-Balz R, Schileiter KH.** Transfer of streptococcus morbillorim to the Gemella genus, Gemella morbillorum, cob. Nov. Int J Syst Bacteriol 1988; 38: 442-443
4. **Facklam RR, Washington, JA.** Streptococcus and related catalase-negative gram-positive cocci. In: **Balow A, Hauslers WJ.** Manual of Clinical Microbiology 5th ed. Washington, DC: American Society for Microbilogy, 1991: 238-257

Infectious Diseases Section, San Pablo Medical Center, Bayamón, Puerto Rico

Case Reports:

Congenital Coronary Arteriovenous Fistula

*Juan M. Igartúa Ponton, M.D.**
*Eliseo Colón***
*Rubén Hernández***

Summary: Coronary arteriovenous fistula represents an unusual cause of Symptomatic Myocardial Ischemia. We present the case of a 61 year old female with congenital A-V fistula from the Right Coronary who presented with Angina Pectoris and Atrial Fibrillation. Surgical correction of this Anatomic Anomaly reversed the patient's symptomatology.

The case of a 61 years old female patient with atypical chest pain and shortness of breath is presented. The diagnosis of a congenital coronary Arteriovenous fistula from the right coronary artery into the right atrium was made.

Angina pectoris is usually the result of coronary atherosclerosis. However, it rarely may be the presenting symptom of a coronary artery anomaly or a coronary arterio-venous fistula. Certain types of coronary artery anomalies may cause myocardial ischemia even in the absence of atherosclerotic disease. (1,2) It has also been reported "that slightly more than half" of coronary AV fistulas "are diagnosed because of symptoms related to either angina or to mild congestive heart failure".

Case Report:

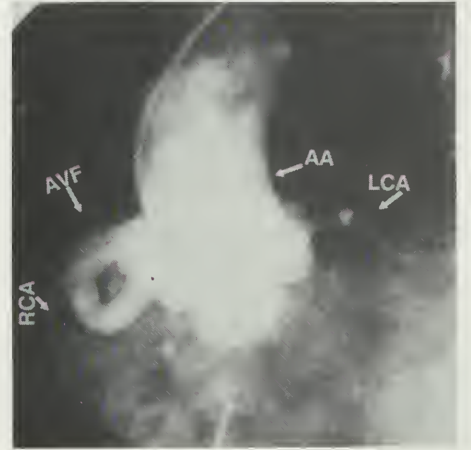
A 61 year old white woman was evaluated for atypical chest pain and shortness of breath. Findings on physical exam showed a systolic and diastolic murmur and an irregular-irregular pulse suggestive of atrial fibrillation. The diastolic murmur increased with isometric handgrip, and with foward inclination suggestive of Aortic regurgitation.

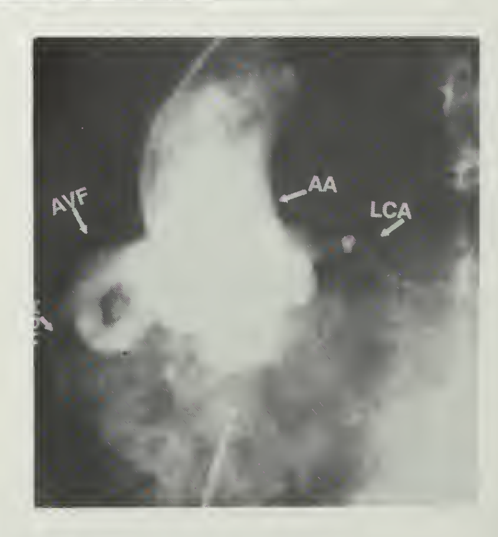
A two dimensional echo-doppler exam revealed left and right atrial enlargement, mild regurge of all cardiac valves and calculated ejection fraction of 53 percent. A mild pulmonary and tricuspid regurgitation was found felt to be physiological in nature.

A standard Bruce-protocol exercise stress thallium was performed. The total exercise time was 3 min, 30 seconds, with a peak exercise heart rate of 180/min (100 percent of maximum predicted heart rate). The patient developed chest pain during the exercise test which was similar to her spontaneous chest pain. The study was stopped due to exhaustion and the episode of chest pain. The thallium 201 stress and redistribution images were completely normal.

A cardiac catheterization and Angiography study revealed an arterio-venous fistula from the right coronary artery into the right atrium (Fig. 1a, 1b). There was no angiographic evidence of atherosclerotic coronary artery disease. Contrast material was injected into the aortic root and a 2+ Aortic regurgitation documented.

Fig. 1A, 1B
Aortogram showing a huge A-V fistula from the RCA into the RA





AVF= arteriovenous fistula
RCA= right coronary artery
AA= ascending aortic root
LCA= left coronary artery

**Chairman Department of Medicine San Pablo Medical Center, Associate Professor of Medicine, Universidad Central del Caribe*
***Medical Students Universidad Central del Caribe*

The patient was seen by a cardiothoracic surgeon and the case fully discussed. The right internal mammary artery (RIMA) was placed to bypass the right coronary artery, which was done as a free graft and the right coronary atrial fistula was closed with a dacron patch. (Fig. 2) The patient had an uneventful recovery form the surgery and was discharged home nine (9) days later with a normal sinus rhythm.



Fig. 2
Intraoperative photograph of a massively dilated congenital right coronary artery to right atrial fistula in a 61 year old woman

Case Discussion:

Coronary arteriovenous fistulas is an unusual anomaly that consists of a communication between one of the coronary arteries and a cardiac chamber or vein. The right coronary artery, or one of its branches is the site of the fistula in 55 percent of the cases; the left coronary artery is involved in about 35 percent and both coronary arteries in 5 percent. Most of these fistulas drain into the right ventricle, right atrium or coronary sinus. Fistulous communication to the pulmonary artery, left atrium, or left ventricle is much less frequent.· Potential complications include pulmonary hypertension and congestive heart failure if a large left-to-right shunt exist. In addition bacterial endocarditis, rupture or thrombosis of the fistulas or an associated arterial aneurism may coexist. Myocardial ischemia distal to the fistula due to decreased coronary blood flow resulting from the fistula bypass (coronary steal phenomenon) is a common presenting feature.

Its our opinion that this patient's chest pain was secondary to myocardial ischemia caused by anomalous coronary AV fistula. The normal thallium 201 imaging represents a false negative result.

The ECG does not show specific features in these patients although it may reflect secondary chamber enlargement in older patients. Older patients with a fistula entering the right atrium may have atrial arrhytmias, reflecting chronic atrial volume overload and dilatation.

Resumen: La presencia de una fístula arterio-venosa coronaria puede producir un cuadro de isquemia del miocardio. Se presenta el caso de una paciente de 61 años con una fístula congénita de la coronaria derecha. La paciente presenta Angina Pectoris y Fibrilación Atrial. Todos los signos y síntomas desaparecieron después de corrección quirúrgica.

References:

1. **Kimbiris D.** Anomalous aortic origin of coronary arteries. Circulation 1978; 58: 606-15
2. **Chaitman Br.**, Clinical, angiographic, and hemodynamics findings in patients with anomalous origin of the coronary arteries. Circulation 1976; 53: 122-31

Nada se edifica sobre piedra, todo sobre la arena, pero nuestro deber es edificar como si fuera piedra la arena.

J.L. Borges

Review Articles

Nuclear Cardiology: Current Practice - Part I

*René Pérez, M.D.; Ignacio Bonet, C.N.M.T.; Rubén Díaz, M.D.
Iván Lladó, M.D.; Humberto Quintana, M.D.*

Summary: Isotopic studies has become an increasingly useful resource for the diagnosis, stratification, prognosis, and evaluation of coronary artery disease and its therapeutic interventions. Several new methods and moditications of old methods, have been incorporated during the past 10 years into clinical practice, and still others are in advanced stages of clinical research. The methods of clinical significant impact will be briefly summarized and discussed.

Myocardial Perfusion Studies

A. *Planar Stress Thallium:*

Since the introduction of planar 201-Thallium studies in 1973 as a cardiac perfusion agent[1] this study has suffered several modifications. In the original protocol, the potassium-analog tracer 201-thallium is injected at the peak of a maximal exercise test, and inmediate acquisition of three views (anterior, lateral, and left anterior oblique) is started. The same views are repeated three to four hours later, placing much care in reproducing exactly the same three original views. Computer smoothed images and semi-quantitation of activity are used to determine if an area of perfusion deficit (defect) exists and, whether this photopenic area disappeared on the delayed imaging representing "redistribution" of the isotope (due, in fact, to the relatively slow washout of the isotope from the ischemic cells as compared to normally perfused segments, together with a modest increase in the thallium uptake by the ischemic cells, resulting in a decreased difference between normal and abnormal segments on the delayed imaging). The presence of redistribution points toward "viability" of the given segment. If absent (that is, there is a "fixed" defect), no insight is gained regarding the potential viability in the conventional, 4 hours "redistribution" scan.[2-5,32] Gradually, additional criteria were introduced to enhance the sensitivity and specificity of planar thallium studies.

1. 24 hours redistribution scans - as described above, about 70% of non-reversible (fixed) defects in the 4 hour redistribution scan shows improvement in wall motion or perfusion after a revascularization procedure.[5] Thus, scanning the patients 24 hours after the stress images was devised as a way to identify viable myocardium. The majority of the lately (24 hours) reversible segments improved after revascularization, whereas about 40% of those fixed at 24 hours showed improvement. So, although still imperfect, this modality adds to viability assessment. Reinjection of thallium at rest may also be used as an alternative technique.[27]

2. Transient ischemic dilatation (T.I.D.) of the left ventricle - The presence of T.I.D. just after exercise was validated as a marker of severity or extensiveness of ischemic disease, since the ventricular cavity must remain dilated for at least 10 minutes after exercise to be evident on the scan. The sensitivity of this finding was 60%, and the specificity 95%.[6-7]

3. Abnormal washout rates. The term "washout" refers to the relative thallium activity in the resting compared to the post-stress image. In an abnormally perfused segment not only the initial uptake of 201-Thallium is decreased, but also the washout of the isotope is slower.[28,2] The computarization of the planar study allowed measurement of regional (that is, segmental) washout rate measurement.[8] This was intended to help in the identification of ischemic disease in those relatively rare cases of "homogenous" myocardial hypoperfusion due to multivessel or left main coronary disease, producing either a small or non significant stress-induced defect. Thus, the slow washout rates became part of the criteria for detection[9-10] and extension[11] of disease.

   The limitations of this approach were readily appreciated, as generalized clinical use of a commercially available computarized program showed a lower specificity than the originally reported. Among the potential problems were the use of washout curves after submaximal stress (at a heart rate of 180BPM, 50% of thallium is lost in the 4 hour wait. But al 140BPM the thallium lost is only 30% of initial activity. At 120BPM only 20 % of thallium is lost from myocardium)[12,33]; the uptake of thallium by the vein being used as access (the more distal and small the vein, the greatest this effect, decreasing the apparent washout rates)[13]; the use of dextrose solutions or the non-fasting state (which also decreases the apparent washout rates)[29,30], inappropriate data acquisition (varying the duration of acquisition on stress and redistribution images or changing the interval between both images among other factors) and subcutaneous infiltration of thallium dose invalidate the use of this parameter.

4. Increased pulmonary uptake - This abnormality may be seen in the immediate post-stress perfusion image (usually the anterior view), and weans on the delayed imaging. It is classified on a scale from 0 (absent pulmonary activity), 1+ (present but less intense than myocardial activity) 2+ (lung activity comparable to myocardial uptake). This finding correlates with a

Department of Internal Medicine, Cardiology Division San Pablo Medical Center

greater number of thallium defects and a severe and extensive coronary disease. It was found to correlate with stress-induced increase in pulmonary capillary (See figure 1) pressure,[14] thus basically it represents stress-induced left ventricular dysfunction. It is a non-specific finding that helps in the overall assessment of the disease. This finding may also be identified on tomographic thallium imaging.[31]



Fig. 1: Stress thallium, anterior views. Notice the increased lung uptake on the stress image, along with the dilated left ventricular cavity, disappearing at rest. There is a severe apical defect with some redistribution. The decreases post-stress splanchnic activity suggests a physiologically adequate level of exercise.

The sensitivity and specificity of the planar thallium, averaged from 48 studies published from 1977 to 1985, was 82% and 88%, respectively. The diagnostic criteria are summarized on Table I. The myocardial perfusion protocol used at our laboratory is on Table II.

Table I

Criteria for diagnosis and assessment of extension of myocardial ischemia by 201-Thallium Stress.

Perfusive:

1. Perfusion defects
   - Number and location
   - Severity of defect
2. Redistribution
   - 4 hours scan
   - 24 hours scan
   - Reinjection scan

Non-perfusive:

1. Transient LV isquemic dilatation
2. Increase pulmonary uptake
3. Slow (regional of diffuse) myocardial washout

B. Single Photon Emission Computarized Tomography (SPECT):

One of the limitations of planar studies is the substantial overlapping between segments, which may make assignment of involved vessel more difficult. Also, the visual interpretation of planar studies requires unusual expertise and training to achieve the published sensitivity and specificity. Tomographic imaging has helped to decrease this problem. In essence, after the stress injection of thallium, a gamma camera rotates 180° around the chest (fromRAO to LPO) and acquires 32 images (as opposed to the 3 planar). A computer program filters and reconstructs the perfusion images in three main tomographic planes producing 64 slices, varying in thickness from 0.7 to 1.0cm. (See Fig. 2). Although there is still some segmental superimposition due to the inherent system's resolution, the separation achieved is superior.

The sensitivity of SPECT Thallium, averaged from three literature studies[15-17] was 95% and 61% respectively. Now, notice that the specificity is rather low. This in part has been attributed to the "post-test referral bias". That is, now that thallium has been thoroughly validated as a perfusion marker, the decision of angiography is done according to the test result. This will lower the apparent specificity, since chiefly the positive tests will undergo angiography. To overcome this problem, normalcy rate was devised. It represents the proportion of patients with <5% likelihood of coronary disease who has a normal SPECT thallium. The normally rate averages 83%, which should be closer to the true SPECT specificity. Advantages of SPECT images may be summarized:

1. Better "spacial" resolution allowing improved assessment of individual perfusion territories after interventional procedures (eg, PTCA, CABG) of a given vessel.

Table II

201-Thallium myocardial perfusion protocol followed by Cardiovascular Associates of Puerto Rico

1. Overnight fasting (a 4-hour fasting may suffice).
2. Twelve lead electrocardiogram for monitoring.
3. Large bore (20g) intravenous catheter placed at large antecubital (or external jugular in the rare instances of non availability on forearms) vein, and a slow drip of 0.45% saline solution started.
4. An exercise test is performed in most patients, using a treadmill protocol (usually Bruce or modified Bruce). Please note that some research has shown that supine exercise produces ischemia at a comparable lesser stress time due to the increased cardiac pre-load.
5. Patients are encourage to do their best exercise, trying to achieve at least 85% of their expected maximal heart rate for age. One minute before perceived peak stress, 201-thallium is injected and flushed with 50cc saline solution, and the test completed. A 12-lead electrocardiogram is taken every three minutes during stress, and just after stress.
6. Imaging is started as soon as possible if planar studies are underway, or 10 minutes after injection if tomographic studies are being done (as we usually do).
7. "Redistribution" image is performed routinely in all patients 4 hours after stress, and if a fixed perfusion defect is noticed, patient is scheduled to return 24 hours later for a delayed scan, or several days later for a re-injection resting scan. No food ingestion is allowed between stress and rest scans.

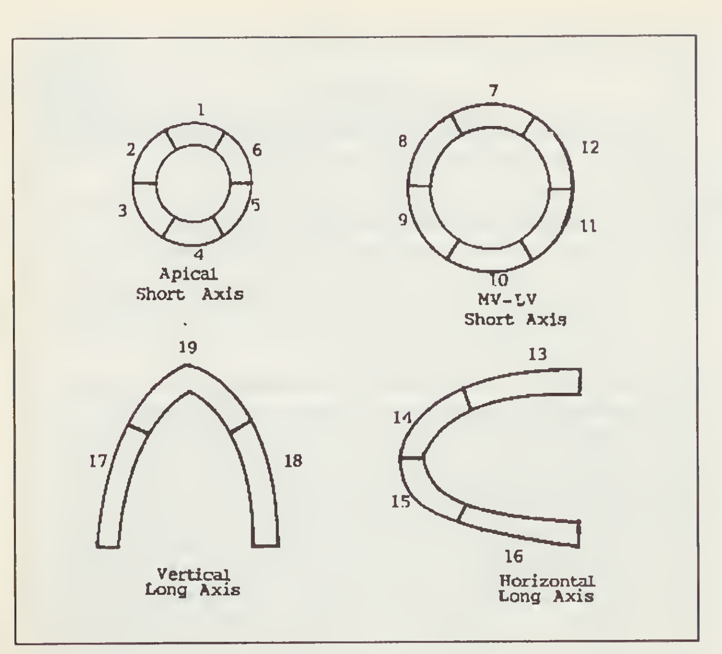


Fig. 2: Assignation of segments derived from SPECT. 1,7,13 Ant.; 2,8,17 anteroseptal; 17,3,9 inferoseptal; 4,10,16 inferior; 5,11,18 posterolateral; 6,12 anterolateral; 15 inferoapical; 14 anteroapical; 19, 14, 15 Apex.

2. The sensitivity for detection of disease on circumflex artery is clearly superior (sensitivity and specificity for planar was 37% and 95%; and for SPECT 54% and 97% - from pooled literature data).[18-22, 15-17]
3. The image presentation corresponds roughly to the segments seen in echocardiography, being familiar to the cardiologist.
4. Easier interpretation.
5. SPECT is more accurate in the evaluation of the extent of the hypoperfused myocardial zone.

It should be noticed that the isotope limitations persists. The 201-thallium is a low-energy emitting isotope. This may produce attenuation of activity ("false" defect) by large breasts on anteroseptal wall in ladies and by diaphragm on inferior wall (specially on males). On both planar and SPECT studies the left bundle branch block may produce a septal defect.

In severe cases, this factors may produce artifacts undistinguishable from ischemia or scars.

Some time ago, several laboratories both at Puerto Rico and United States attempted to decrease the breast attenuation by pushing the gland off the myocardial field using tape. We performed studies in both ways initially, and have found that strapping the breast may produce even worse defects due to bulking of breast. Therefore, we believe that scanning should be performed allowing breasts to fall naturally, producing an evenly attenuated image with less chance of artifacts.

C. New Perfusion Agents:

The 201-Thallium has certain disadvantages. They include:

1. Low photon energy (70-80Kev) producing too much scatter and attenuation.
2. Relatively long half-life (72 hours) limits the dose that may be given.

The technetium isonitriles decreases both problems. This group of compounds, of which the sestamibi is the most used, uses technetium as the tracer isotope with its better imaging characteristics (Fig. 3), and allows injection of 10-15 times the amount of thallium.[23] The sestamibi enters the myocardium in a kinetic proportional to blood flow, and diffuses passively following an electrochemical gradient, to be deposited into the mitochondria. It shows no clinically significant washout or redistribution, remaining in the heart several hours after initial injection. This means that a patient may have ischemia or infarction now, may be injected immediately and still scanned several hours later when clinically stabilized. The image thus obtained will be representative of the ischemic episode. In clinical trials, sestamibi has shown excelent sensitivity and specificity, and significantly less scatter and attenuation (although the attenuation problem is not totally solved) (Figs. 4,5). It may be used both for wall motion and for perfusion studies. Due to the higher administered doce, the SPECT acquisition can be done faster than with thallium (10 vs 21.3 minutes in the last). This improves significantly the patient's compliance with the still position required, decreasing greatly the amount of motion artifacts. In fact, we now seldom encounter significant motion artifacts after discontinuing the use of thallium and switching to sestamibi. In a prospective study, we found a 94% sensitivity and 92% normalcy rate using sestamibi in routine clinical practice[37] when compared to angiography. A drawback of this agent is its large bowel and liver concentration, at times interfering with the evaluation of the inferior wall (Fig. 3)



Fig. 3: Normal stress sestamibi study. The myocardial image is much smoother as compared with thallium, due to the more suitable physical characteristics of the 99m-technetium. There are no defects present, and cavity size is normal. Notice that the splanchnic activity (liver and GI) is increased due to the isotope hepatic clearance. Lung uptake is of no use.

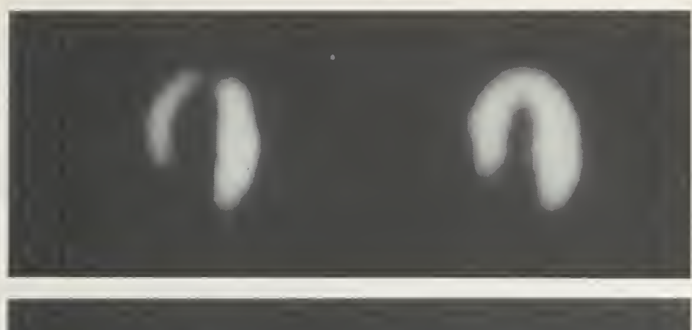






Fig. 4 A-C: Tomoghaphic (SPECT) stress sestamibi. There is a severe and extensive (several slices involved on each projection) defect on anteroseptal (A) and anteroapical (B) segments showing fill up after reinjection four hours later. (C) Angiography showed a 98% proximal anterior descending a lesion, successfully dilated.





Fig. 5 A-B: SPECT stress sestamibi in a 51 year old male with coronary by pass and recurrent chest pain. Exercise electrocardiogram was normal after 12:16 minutes of Bruce protocol.
Images show extensive posterolateral ischemia (A-B).

D. Dipyridamole and Adenosine Scans:

Dipyridamole is an inhibitor of the adenosine deaminase in plasma increasing the adenosine levels in heart. Adenosine may also be injected as a direct intravenous infusion. These agents are potent coronary vasodilators, increasing the myocardial flow three to five fold without increasing the myocardial oxygen consumption. This hyperemia produces, in diseased hearts, an heterogeneity of blood flow (thus not true ischemia), since the vessels dilated would be the non-obstructed ones (still capable of dilatation). Those diseased vessels are already maximally dilated by autoregulation. This will produce, upon the isotope injection, relatively more activity at the normal segments than at those supplied by stenotic vessels.[34-35] Patients likely to benefit from this pharmacological "stress" study includes those post-infarction, with symptomatic peripherovascular disease, pulmonary, neurologic, orthopedic, rheumatologic or debilitating diseases (Fig. 6). It has been extensively used as preoperative risk stratification for patients undergoing peripherovascular surgery. The presence of a reversible defect (ie., showing redistribution) was associated to high rate of cardiac perioperative events (38%).[36] The absence of defects was associated to a good perioperative prognosis. However, fixed defects may be associated to ischemia in some patients,[33] thus care should be exercised in interpreting all fixed defects as scars.



Fig. 6: Dipyridamole thallium on a lady with brain stroke and residual severe hemiparesis. A mild, fixed anterior defect was interpreted as breast attenuation. Two years later patient was free of cardiac events. Notice the increased spanchnic activity due to submaximal stress, and the absence of lung activity.

There are certain limitations to the use of dipyridamole and adenosine. Patients with bronchospastic diseases are at risk of developing acute respiratory failure. The use of theophyllines and caffeine 24 hours before scanning may produce false negative studies. Also it is difficult to identify whether a physiological effect to dipyridamole has ocurred since usual stress indicators such as double product, heart rate response and exercise level are absent. A delayed response to dipyridamole may occur in 10% of patients, requiring a second dose. Finally, the image quality in stress studies is superior to the resting images. Overall, however, pharmacological "stress" perfusion imaging allows clinicians to study patients with a sensitivity and specificity virtually identical to exercise scintigraphy.

Resumen: La cardiología nuclear se ha convertido en una tecnología útil en el diagnóstico y evaluación de enfermedad coronaria. Esta tecnología nos permite estratificar nuestros pacientes de acuerdo a factores prognósticos que ayudan a definir las intervenciones terapéuticas más apropiadas. En este resumen presentamos una descripción de los métodos disponibles en el armamentario diagnóstico de la cardiología nuclear.

References

1. **Lebowitz E., Greene MW., Bradley Moore P., et. al.:** 201 Thallium for medical use. J Nucl Med 1973; 14: 421
2. **Beller GA, Poshost GM:** Mechanism for 201-Thallium redistribution after transient myocardial ischemia. Cir 1977; 56: 141
3. **Liu P., Kiess MC., Okada RD, et.al.:** The persistent defect on exercise thallium imaging and its fate after myocardial revascularization: Does it represents scar or ischemia? Am Heart J. 1985; 110: 996
4. **Beller GA, Watson DD, Pohost GM:** Kinetics of thallium distribution and redistribution: Clinical applications in sequential myocardial imaging, in: Cardiovascular Nuclear Medicine 2nd Edition; Mosby, Saint Louis, 1979
5. **Kiat H., Berman DS, Madhahi J, et. al:** Late reversibility of tomographic myocardial 201-Thallium defects: An accurate marker of myocardial viability. J Am Coll Cardiol 1988; 12 (6): 1456
6. **Weiss AT, Berman DS, Lew As, et. al:** Transient ischemic dilatation of the left ventricle on stress 201-Thallium scintigraphy: A marker of severe and extensive coronary artery disease. J Am Coll Cardio 1987;(4): 752
7. **Stolzenberg J.:** Dilatation of the left ventricular cavity on stress thallium scan as and indicator of ischemic disease. Clin Nucl Med 1980; 5: 289
8. **Reiber JHC, Simoons DI, Lie SP, et. al:** Improved sensitivity of 201 thallium scientigrams by computer analysis. Procc. International Symposium on Non-invasive methods in Ischemic Heart Disease. 1981; 163
9. **Maddahi J., García EV, Berman DS, et. al:** Improved non-invasive assessment of coronary artery disease by Quantitative analysis of regional stress myocardial distribution and washout of 201-thallium. Circ 1981; 65(5): 924
10. **Abdulla A, Maddahi J, García E et. al:** Slow regional clearance of myocardial 201-Thallium in the absence of perfusion defect: Contribution to detection of individual coronary stenosis and mechanism for occurrence. Circ 1985; 71(1): 72
11. **Bateman TM, Maddahi J, Gray RJ, et. al:** Diffuse slow washout of myocardial 201-Thallium. A new scintigraphic indicator of extensive coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1984; 4(1): 55
12. **Maddahi J, Don Michaels TA, Gurewitz J, et. al:** Significance of slow myocardial washout of 201-Thallium at submaximal exercise heart rate. J Nucl Med 1986; 27(6): 953
13. **Gal R, Port SC:** Arm vein uptake of 201-Thallium during exercise: Incidence and clinical significance. J Nucl Med 1986: 27(8): 1353
14. **Boucher CA, Zir LM, Beller GA, et. al:** Increased lung uptake of 201-Thallium during exercise myocardial imaging: Clinical, hemodynamic, and angiographic implication in patients with coronary artery disease. Am J. Cardiol 1980; 46: 189
15. **Tamaki N, Yonekura Y, Mokai T, et. al:** Stress 201-Thallium transaxial emission computed tomography: Quantitative vs qualitative analysis for evaluation of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1984; 4(16): 213
16. **De Pasquale EE, Nody AC, De Puey E, et. al:** Quantitative rotational 201-Thallium tomography for identifying and localizing coronary artery disease. Cic 1988; 77(2): 316
17. **Maddahi J, Van Train K, Pringent F, et. al:** Quantitative single photon emission computed 201-Thallium tomography for detection and localization of coronary artery disease: Optimization and prospective validation of a new technique. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1689
18. **Lenaous A, Block P, Thiel EV, et. al:** Segmental analysis of 201-Thallium stress myocardial scintigraphy. J Nucl Med 1977; 18: 509
19. **Massie BM, Botwinick EH, Brundage BH:** Correlation of 201-Thallium scintigram with coronary anatomy: Factors affecting region by region sensitivity. Am J Cardiol 1979; 44: 616
20. **Rigo P, Bailey IK, Griffith LSC, et. al:** Value and limitation of segmental analysis of stress thallium myocardial imaging for localization of coronary artery disease. Circ 1980; 61: 973
21. **Elkayam U, Weinstein M, Berman D, et, al:** Stress 201-Thallium myocardial scintigraphy and exercise technesium ventriculography in the detection and location of chronic coronary artery disease: Comparison of sensitivity and specificity of those non-invasive tests alone and in combination. Am Heart J 1981; 101: 657
22. **Mc Laughlin PR, Martin RP, Doherty P, et. al:** Reproducibility of 201-Thallium myocardial imaging. Circ. 1977; 55(3): 497
23. **Beller GA, Watson DD:** Physiological basis of myocardial perfusion imaging with the technesium 99m agents. Sem Nucl Med 1991; 21(3): 173
24. **Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, et. al:** Dipyridamole 201-Thallium scintigraphy in the prediction of future cardiac events after myocardial infarction. N Engl J Med 1984; 310: 1014
25. **Boucher CA, Brewster DC, Darling RC, et. al:** Determination of cardiac risk by dipyridamole-thallium imaging before peripheral vascular surgery. N Engl J Med 1985; 312: 389
26. **Gibson RS, Watson DD, Craddock GB, et. al:** Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing pre-discharge exercise 201-Thallium scintigraphy and coronary angiography. Cir 1983; 64(2): 321
27. **Dilsizion V, Rocco TP, et. al:** Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistributing imaging. N Engl J Med 1990; 323: 141
28. **Beller GA, Pohost GM:** Time course and mechanism of resolution of 201-Thallium defects after transient myocardial ischemia (Abstr). Am J Cardiol 1978; 41: 379
29. **Wilson RA, Okada RD, Strauss HW, Pohost GM:** Effect of glucose-insulin- potassium infusion on thallium clearanced. Circ 1983; 68(1): 203
30. **Wilson RA, Sullican PJ, Okada RD, et. al:** The effect of eating on thallium myocardial imaging. Chest 1986; 89: 195
31. **Iskandrian AS, Heo J, NGueyn T, et. al:** Left ventricular dilatation and pulmonary thallium uptake after single photon emission computed tomography using 201-Thallium during adenosine-induced coronary hyperemia. Am J Cardiol 1990; 66: 807
32. **Bonow RO, Dilsizion V:** Thallium 201 for assessment of myocardial viability. Sem Nucl Med 1991; 21(3): 230
33. **Strauus HW, Boucher CA:** Radiothallium redistribution. In: New Procedures in Nuclear Medicine. CRC Press, Inc. 1989: 77-80
34. **Gordon DePuey E, Rozanski, A:** Pharmacological and other non exercise alternatives to exercise testing to evaluate myocardial perfusion and left ventricular function with radionuclides. Sem Nucl Med 1991; 21(2): 92
35. **Botuinick EH, Doe MW:** Dipyridamole Perfusion scintigraphy. Sem Nucl Med 1991; 21(3): 242
36. **Leppo J, Plaja J, Gionet M. et. al:** Non invasive evaluation of cardiac risk before elective vascular surgery. N Engl J Med 1985; 312: 389
37. **Pérez RE, Quintana HO, Lladó IJ, Díaz R:** Myocardial perfusion studies using sestamibi and nuclear tomography. Presented at: Third Annual Scientific Business Meeting, Puerto Rican Chapter, American College of Cardiology. Feb. 1992; 22-23

Endovascular Surgery - A Review

Wilmer H. Valentín, M.D., F.A.C.S.

Summary: Endovascular Surgery is a therapeutic discipline that uses a single point of entry into the vascular tree to transport devices for intraluminal imaging and intervention, remote from the site of entry. The entry site may be percutaneous or by a limited primary exposure. Balloon angioplasty, atherectomy, arterial stenting and percutaneous intraluminal thrombolysis are just a few of them. Limited discomfort, short hospital stay, minimal suffering and invasiveness are attractive features for patients with a high surgical risk. When used prudently it will result in saving of lives, limbs and economic resources.

Endovascular Surgery:

The search for innovative methods aimed at improving blood flow through narrowed arteries is not new. Numerous investigations have searched for an ideal intraluminal "passage-maker". This ongoing quest has been entitled endovascular surgery.

The first step in the development of this new and challenging field in vascular surgery was taken by Dotter and Judkins(1). In 1964 they reported their first intraluminal angioplasty. Five years later Charles Dotter reported his experience with intraluminal arterial stenting, establishing the precedent of the development of endovascular surgery. This modality was greatly advanced by the development of a double lumen balloon angioplasty catheter by Gruentzig and Hopff in 1974.(2) During the last decade a boom of new technology has been available. Rising health costs, refinement of percutaneous catheter technology and low post-op morbidity have led to their development and the implementation of these procedures for the management of peripheral vascular diseases.

Balloon angioplasty was widely used, stents were developed to deal with angioplasty failures and atherectomy devices became available for true atheroablation. Laser angioplasties are now a reality, although at this time, it is too early to predict the eventual impact and role of laser atheroablation in the management of vascular diseases.(3) In order to monitor the result of these procedures and to obtain untraluminal morphologic data, angioscopes and intraluminal sonography are available. Intra-arterial thrombolysis therapy has been possible with the development of ultra low-profile catheter for intrathrombus Urokinase infusion. Surgical caval interruption procedures have become obsolete with the development or percutaneous filters for pulmonary embolism prevention. Percutaneous portacaval shunts have been performed and offer new hope for those patients with highly lethal portal hypertension. Recently, an amazing endovascular procedure, intraluminal aneurysmorrhaphy of an abdominal aortic aneurysm, has been described. These and other new procedures that we will see in the near future, will revolutionize our current approach to the management of patients with circulatory problems.

Endovascular surgery is a therapeutic discipline that uses a single point of entry into the vascular tree to transport devices for intraluminal imaging and therapeutic intervention remote from the site of entry. The entry site may be percutaneous or may be achieved by a limited primary surgical exposure or during a conventional vascular repair in another segment of the vascular tree.

Balloon Angioplasty:

This is the most widely employed endovascular procedure. A balloon is needed to break an atherosclerotic obstruction lesion with subsequent stretching of the arterial media and adventitia. The result is a controlled dissection which increases the old stenotic lumen area several times.

The device is a catheter-mounted, inflatable balloon which is placed at the occluding lesions under arteriographic control, tracked over a guide wire. The radial pressure exerted to the stenotic area, cracks the plaque at its weakest point and an arterial dissection is created. The subsequent stretching of the wall, re-establishes the lumen and the blood flow.

This procedure is used to treat patients with severe arterial claudication who fail to respond to non-surgical therapy. It is also indicated to treat atherosclerotic occluding lesions causing ischemia from large, medium, and small size arteries (aorta, iliac, renal, tibial). Short stenosis (less than 5cm.) as well as short occlusions have the best results, although long lesions (more than 7cm,) can be treated by this procedure. This procedure is particularly attractive in patients with other multiple medical conditions in which conventional bypass surgery could carry high morbidity and mortality. The reported results for aortic angioplasties have shown a primary success of 91% to 100% with a follow-up success at 3 years of 75% to 90%.(7,8) At the common iliac artery, the primary success goes from 84% to 97% with a follow-up success at 3 years of 70%.(4,5,6) At the femoro-popliteal level the primary success rate is around 80% and the success rate at 3 years is around 50% to 60%(6,9) At the tibial level, the primary success is 80% and follow-up success at 1.5 years in 40%.

Department of Surgery, San Pablo Medical Center

Atherectomy:

Atherectomy is a percutaneous removal of an obstructing atherosclerotic lesion that impedes blood flow. It is a true atheroablation inasmuch as it does not cause or creates a dissection. The device most widely used is the Simpson atherocath. This device consists of a steel cylinder that has a longitudinal opening on one side and low-pressure balloon on the opposite side. Inflation of the balloon causes the longitudinal opening to encompass the atheroma that is bulging into the lumen. The atherosclerotic plaque that protrudes into the window is shaved free by a central rotating cutter as it is advanced across the cylinder opening.

The above described procedure is indicated for the treatment of short occlusive lesions in medium size arteries. It is also indicated for restenosis after failure of balloon angioplasty and for the removal of an occluded dissecting plaque, immediately after balloon angioplasty. It is also indicated in patients with high risk lesions for percutaneous transluminal angioplasty; patients with very high eccentric lesions, ulcerated plaques and stenosis in a critical (outflow) artery. The success rate has been reported above 90% with a re-stenosis rate of 7% to 17% at 1 year. (11,12)

Stents:

This technique involves the deployment of an intra-arterial prosthesis to avoid the elastic arterial recoil at the dilated area. One of the most popular stents has been the Palmáz stent, a seamless tube of medical grade stainless steel with staggered parallel slots etched through the wall, coaxially mounted over a folded angioplasty balloon. This stent could be positioned at a desired level and deployed by inflation of the balloon. Once the metal is stretched beyond a certain point, it cannot collapse. After a period of a few weeks, it is covered by a thin layer of endothelial tissue.

This therapy is indicated for the treatment of percutaneous transluminal angioplasty induced occluding dissections. Aortic dissections associated with hypertension has been treated successfully with the technique. It is indicated for atherosclerotic lesions that do not respond favorably to transluminal angioplasty. It is well known that stent angioplasty has a better post procedure pressure gradient than balloon angioplasty alone. Stenting has also been quite effective in the treatment of severe dissections that are a result of balloon angioplasty. Early results are very encouraging.

Regional Percutaneous Thrombolysis:

This form of therapy involves the intra-arterial administration of an agent which is capable of converting plasminogen to plasmin which in turn causes lysis of fibrin clots. This is a rapidly growing area on endovascular therapy.

Endogenous fibrinolysis is the activation of "thrombus bound plasminogen" which leads to the local formation of plasmin.

When Urokinase is administered directly to the clot, the success rate has been near 80% and the average infusion time has been 18 hours. (13)

This therapy is indicated for the treatment of arterial thrombosis causing limb-ischemia without motor or sensory deficit, in which a period of 4 to 6 hours of fibrinolytic therapy will not jeopardize the extremity viability. It is indicated to convert angiographically long segment arterial occlusions in segmental stenosis for subsequent balloon angioplasty. It is also helpful for removal of residual thrombus after thrombo-embolectomy. The device used for this infusion is a complex of two catheters, one that is placed proximal to the thrombus and the other guide-wire like catheter that is placed within the thrombus itself.

Discussion:

The accelerated development of this field has been the result of the fast medical and technological development during the last decade. Miniaturization, creation of ultra-low profile endovascular devices, the availability of high resolution fiberoptic and computerized digital imaging, and the integration of ultrasound and laser devices have resulted in the possibility to perform intraluminal percutaneous procedures under local anesthesia. Balloon angioplasty has a much lower morbidity and mortality than surgery. It has resulted in substantial savings in the cost of medical care. These procedures present an alternative for those patients with poor operative risk who are at risk of losing a limb. When these procedures are done by a trained professional, the morbidity has been small and selected cases can be done on an outpatient basis.(14) The limited discomfort, minimal suffering, and short hospital stay are attractive features for those patients in which loss of productivity and rapid re-establishment to their normal life is of special concern.

Restenosis and hemodynamic failure on a long-term basis has been the major disadvantage of endovascular therapy. These modalities are in their infancy and much work is being done to improve the long-term results. It is important to note that blood-vessels are living entities rather than lifeless tubes. As such, they respond to the injury perpetrated by endovascular devices. It is quite fortunate that failure of an endovascular procedure rarely worsens the patient. The possibility of redilatation and the fact that the pre-operative clinical status remains the same after the restenosis minimizes this disadvantage. There are patients in which the re-establishment of limb flow and their normal way of life with low morbidity and mortality is more important than long-term patency of these procedures.

This important technology has been underused due to medical skepticism. It has been clearly established that when used prudently and properly, it could result in the saving of lives, limbs, and millions of dollars in medical care.(15)

Resumen: Cirugía Endovascular es una disciplina terapéutica que usa un punto de entrada en el árbol vascular para introducir artefactos que darán imágenes de éste y poder intervenir intraluminalmente, remotamente al sitio de inserción. El sitio de entrada puede ser percutáneo o con limitada exposición quirúrgica. Angioplastía por Balón, aterectomía, Endoprostesis y Trombolisis percutánea intraluminal son algunas de estas modalidades. Su mínima

invasividad, su poca molestia y sufrimiento, su corta estadía hospitalaria son elementos atractivos para los pacientes de alto riesgo quirúrgico o que necesitan restablecerse pronto. Cuando estos han sido usados propiamente y prudentemente han resultado en el ahorro de vidas, extremidades y recursos económicos.

References

1. **Dotter CT, Judkins MP.** Transluminal Treatment of Atherosclerotic obstruction: description of a new technic and a preliminary report of its application Circulation 1964; 30: 654-670.
2. **Gruentzig AR, Hopff H.:** Perkutane Rekanalisation Chronischer arterielles Versehlusse mit einem neven Dilatatation Katheter ModifiKation der Dotter-Technik. Dtsch Med Wochenschr 1974; 99: 2502-2510.
3. **White Ra, White GH.:** Laser Angioplasty Development, Current status, and Future perspectives. Seminars in Vascular Surgery 1989 V-2, N-2: 123-142.
4. **Waltman AC.:** Percutaneous Transluminal Angiplasty: Iliac and Deep Femoral Arteries. AJR 1980; 135: 921-925.
5. **Kadir S, White RI Jr., Kaufman SL,** et al. Long Term results of Iliac Angiplasty. Surgery 1983; 94: 10-14.
6. **Spence RK, Freiman DB, Gatenby R,** et al: long Term results of Transluminal Angioplasty of the Iliac and Femoral Arteries. Arch Surg. 1981; 116: 1377-1386.
7. **Morag B, Rubeinstein Z, Kessler A, Schneicledrmon J, Levinkopf M, Bass A.** Percutaneous Transluminal Angioplasty of the Distal Abdominal Aorta and its bifurcation. Cardiovasc Intervent Radiol. 1987; 10: 129-133.
8. **Charlebois N, Saint-Geroges G, Hidon G.** Percutaneous Transluminal Angioplasty of the lower Abdominal Aorta. AJR 1986; 146: 369-371.
9. **Waltman AC, Greefield AJ, Novelline RA,** et al. Transluminal Angioplasty of the Iliac and Femoro-Popliteal Arteries. Arch Surg. 1982; 117: 1218-1222.
10. **Spayregen S, Sniderman KW, Sos TA, Viewx U, Veith FJ.** Popliteal Artery Branches: Percutaneous Transluminal Angioplasty. AJR 1980; 135: 945-950.
11. **Graor RA, Whitlow PL.** Transluminal Atherectomy for Occlusive Periferal Vascular Disease. JACC 1990; 15: 1551-1558.
12. **Dorros G, Lewin RF, Sachdev Naveen, Mathiak Lynne.** Percutaneous Atherectomy of Occlusive Peripheral Vascular Disease. Cath and Cardiovasc Diag. 1989; 18: 1-6.
13. **Quiñones-Baldich WJ.** Regional Thrombolytic Therapy during Endovascular Surgery in Moore WS, Ahn SS, (eds) Endovascular Surgery Philadelphia WB Saunders Company 1989: 526-537.
14. **Lemarbre L, Hudson G, Coche G, Bourassa MG.** Out patient Peripheral Angioplasty: Survey of complications and patients Perceptions AJR 1987; 148: 1239-1240.
15. **Doubilet P, Abrams HL.** The cost of under utilization. Percutaneous Angioplasty for Peripheral Vascular Disease. The New Eng Jour Med 1984; 310: 95-102.
16. **Schwarten DE, Cutcliff WB.** Arterial Occlusive disease below the knee: Treatment with Percutaneous Transluminal Angioplasty performed with low-profile catheters and steerable Guide wires. Radiology 1988; 169: 71-74.
17. **Vorwerk D, Guenther RW.** Mechanical Revascularization of Occluded Iliac Arteries with use of self-expandable Endoprosthesis. Radiology 1990; 175: 411-415.
18. **Palmaz JC.** Balloon Expandable Intravascular Stent. AJR 1988; 150: 1263-1269.
19. **Becker GJ, Katzen BT, Dake MD.** Non Coronary Angioplasty. Radiology 1989; 170: 921-940.
20. **Schwarten DE, Katsen BT, Simpson JB, Cutcliff WB.** Simpson Catheter for Percutaneous Transluminal renoval of Atheroma. AJR 1988; 150: 799-801.

La experiencia del mundo no consiste en el número de cosas que se han visto, sino en el número de cosas sobre las que se ha reflexionado con fruto.

Leibniz

Prostatic Specific Antigen in the Management of Prostate Cancer: An Overview

José R. Guzmán Virella, M.D., F.A.C.S.

Summary: The availability of serum markers with the capacity to establish the presence and extent of a malignant process will revolutionize the practice of preventive medicine and early detection of cancer.

In this article we review the clinical usefulness of the prostatic specific antigen. The literature is critically reviewed and the value of this test is established in multiple clinical scenarios.

Introduction:

Prostatic Specific Antigen (PSA) is the most useful biological marker in the practice of medical oncology. Although PSA can become elevated in both benign or malignant conditions of the prostate, PSA determinations represent an important adjunct in the early detection, therapy and follow up of prostatic carcinoma and to a lesser extent in the staging of prostatic malignancy. We shall review the important aspects of PSA utilization in the management of prostatic neoplasia.

I. Biological Characteristics:

PSA is a highly immunogenic serine proteolytic enzyme produced exclusively by epithelial cells lining prostatic glands and ducts.(1) It is excreted in large quantities in the seminal fluid where it serves to cleave the seminal coagulum after ejaculation. PSA is present in the serum of males with benign and malignant conditions of the prostate, since both benign and malignant prostatic epithelial cells produce this enzyme. Stamey et al (2,3) have suggested a tenfold increase in PSA production by malignant prostatic cells as compared with benign hyperplastic cells. PSA serum levels are significantly elevated in prostatic neoplasia, showing a direct correlation with tumor volume and advanced stage disease as shown in Table #3.

PSA also may become elevated after significant instrumentation of the urinary tract such as cystoscopy, urethral catheter placement, prostatic biopsy and/or surgery(2) and after inflammatory conditions of the prostate such as bacterial prostatitis (16). As the serum half-life of PSA is from 2.2 to 3.2 days (2) (4), at least 2 to 3 weeks should elapse after significant prostatic instrumentation to obtain accurate PSA baseline values, and probably longer after procedures such as TUR-P or prostatic biopsy.

Contrary to initial reports by Stamey (2), Crawford (9) and Chybowski (10) have clearly shown that PSA values are not significantly altered by routine digital rectal examination (DRE); thus no waiting period is required after DRE to obtain reliable PSA determinations.

Table 1

Positive Predictive Value of PSA in Conjunction with DRE*

	% at PSA Ranges† (ng/ml)		
DRE	0.0–4.0	4.1–10.0	> 10
Negative	9	20	31
Positive	17	45	77

*Positive predictive value = true positives / (true positives + false positives)
†Tandem-R PSA assay
From Cooner et al. J Urol 1990; 143:1146.

Table #2 shows a comparison of the currently available PSA assays. Normal values for the two most commonly performed assays are 0 to 4 ng/ml. Of special importance is the increased sensitivity of the automated IMx (Abbott Laboratories) PSA assay, with an analytical sensitivity below 0.1 ng/ml. The importance of such enhanced sensitivity is currently under evaluation (13).

II. PSA as a Screening vs. Early Detection Method in Prostatic Carcinoma

Prostatic carcinoma is the most common tumor in males in Puerto Rico and is the second leading cause of cancer deaths in this population. Early detection of the tumor when the neoplasia is confined to the prostate offers the only possibility for cure. Although PSA is an organ specific marker, not a specific tumor marker, its contribution to the management of prostatic malignancy is significant. Used alone, its specificity and sensitivity in the detection of prostatic malignancy is below that usually required for a screening test as approximately 25-30% of patients with biopsy proven BPH will have elevations in PSA levels above 4 ng/ml (2), and approximately 21% of patients with biopsy proven adenocarcinoma of the prostate will have PSA values below 4 ng/ml (5).

PSA is an invaluable tool in the early diagnosis of prostatic malignancy if it is done in conjunction with digital rectal examination (DRE) on a yearly basis in

Deputy Chairman, Dept. Surgery, Chief Division Urology, San Pablo Medical Center

Table 2
PSA Assay Comparison

	Tandem®-R	Pros - Check	Im_x®
Assay type	Immunoradiometric	Radioimmunoassay	Microparticle enzyme immunoassay
Assay time	2hr	4.5 hr/overnight	41 min.
Assay range (ng/ml)	0-100	0-50	0-100
Antibodies	Monoclonal	Polyclonal	Monoclonal/polyclonal
Normal range (ng/ml)	0.0-4.0	0.0-2.5	0.0-4.0
Analytical sensitivity (ng/ml)	0.1-0.2	0.1-0.2	<0.1
Linearity (r)	0.95-0.99	0.95-0.99	>0.99
Hook effect*	Yes	No	No

*Highly elevated results read incorrectly low.

patients >50 year of age. The positive predictive value (PPV= true positives/ (True positives + false positives) of PSA in conjunction with DRE is shown in table 1. In the presence of a positive DRE, a diagnosis of malignancy was established in 45% of patients with PSA between 4-10ng% and in 77% in patients with a PSA >10 ng%. Conversely, the PPV with PSA <4ng/ml and a negative DRE is less than 10% (12). In a large series by Cooner et al, a cancer detection rate of only 0.4% was found in the group of patients with a negative DRE and a PSA value below 4 ng/ml (12).

Patients who present with either an elevation in PSA values or an abnormal DRE are candidates for transrectal sonography and biopsy. However, careful interpretation of elevated PSA values is required due to the significant overlap between patients with benign prostatic hyperplasia and patients with prostatic malignancy, specially in the range of 4 to 10ng/ml. To aid in the selection of patients at risk of having prostatic malignancy, Benson et al (6, 7) suggests the concept of PSA density as a means to identify patients with a borderline PSA elevation which is disproportionate to prostatic size and also to enhance the predictive value of a PSA level between 4-10ng/ml. The PSA value is divided by the prostatic volume determination obtained by imaging methods such as transrectal sonography (TRUS-P) or MRI. A PSA density above 0.1 per cc of prostatic volume, suggests a higher probability of prostatic neoplasia and warrants prostatic biopsy even in patients with negative DRE or transrectal sonography.

Babaian et al (11) have also shown a statistically significant relationship between PSA concentrations and prostatic gland volume and recommend that men with PSA values above 4 ng/ml and an estimated prostatic volume of less than 25 cc, should undergo evaluation for prostatic malignancy.

Recently Carter et al (8) have shown that an average yearly PSA increase above 0.75ng/ml, may be related to development of prostatic neoplasia, and may represent a more sensitive and specific parameter for early prostatic cancer detection that single PSA values alone, even in patients with PSA levels below 4ng/ml.

Labrie et al have shown an increased sensitivity and specificity when the upper threshold for PSA is established at 3ng/ml and recommend the use of PSA as a pre-screening test to select patients for additional testing or biopsy (14).

A recent survey of members of the American Urological Association showed that a majority recommend a yearly

Table 3
PSA and Pathologic Stage (% PSA > 10.0 ng/ml)

Author	Assay	Organ Confined	Capsular Penetration	Seminal Vesicle Invasion	Lymph Node Metastases
Ercole et al	Tandem-R	7	32	100	71
Hudson et al	Tandem-R	11	5	0	100
Oesterling et al	Tandem-R	10	20	61	71
Stamey et al	Pros-Check		82	95	100

From Ercole et al. J Urol 1987; 138:1181; Hudson et al. J Urol 1989; 142:1011; Oesterling et al. J Urol 1988; 139:766; Stamey et al. N Engl J Med 1987; 317:909.

digital rectal exam and a PSA determination in males form 50 to 80 years of age.(15) The benefit of such routine testing is under investigation in a randomized controlled study funded by the National Institutes of Health.

III. PSA as an Aid in Prostatic Tumor Staging

The role of PSA in the staging of prostatic disease is limited due to the variable expression of PSA even with advanced prostatic malignancy. However, as shown in Table #3, PSA values do have some correlation with the presence of extra-prostatic tumor.

Greskovich et al found a poor correlation between preoperative PSA levels and extraprostatic nodal disease; however a positive predictive value for nodal disease of 83% was noted when PSA levels exceeded 30 ng/ml (17). Freitas et al have indicated that a PSA value of 8 ng/ml or less excluded bone metastatic disease with a predictive value of a negative test of 98.5% (18).

Chybowski et al in a retrospective study of 306 patients confirmed the predictive value of a PSA level below 20 ng/ml for negative bone metastatic disease and have proposed eliminating pre-treatment bone scan determinations in patients with PSA values below this level. (19) Oesterling has suggested that the potential savings to the American Health Care System would be in excess of $20 million per year if pre-treatment bone scans were eliminated in patients with no bone related symptoms and PSA values below 10ng/ml (20).

IV. PSA in the Follow-up of Patients Post Radical Prostatectomy

The most important role of PSA is in the follow-up of patients post radical prostatectomy. As PSA is an organ specific marker, removal of the prostate should result in undetectable levels of PSA in the serum. Our preference is to perform PSA determinations at three weeks post surgery, every three to four months during the next two years, and every 6 months thereafter. At our institution, we consider a PSA value < 0.3 ng/ml (Hybritech) as the upper threshold beyond which residual or recurrent disease can be suspected. The upper threshold for the IMx Assay (Abbott Laboratories) should probably be 0.1 ng/ml (13).

Persistent elevations in PSA post radical prostatectomy, particularly progressively increasing levels are highly predictive of recurrent or persistent disease (3) and warrant efforts at diagnosing disease relapse either digitally (in palpable lesions), by sonographically guided biopsies of the urethrovesical anastomosis, and pelvic CT or Bone Scan evaluations when clinically indicated. Elevations in PSA values can precede the development of clinical disease an average of nine months (21), allowing the physician sufficient time for diagnosis and treatment of tumor relapse.

V. PSA in the Follow-up of Patients Post Radiotherapy

The "appropriate" post-treatment PSA values for patients who undergo radiotherapy are not defined. The variability of PSA determination is related to the presence of prostate tissue which may develop prostatic conditions that may also elevate PSA in spite of no tumor recurrence. Stamey et al reported undetectable levels of PSA in only 11% of radiotherapy treated patients with an average follow-up of 5 years (22). Several studies have reported a better post-treatment response in patients with pre-radiotherapy PSA values below 10ng/ml (23, 24). PSA elevations above normal levels beyond 6 to 12 months post radiotherapy correlated with a higher incidence of tumor relapse, specially those cases with progressively increasing PSA titers. Failure to obtain post radiotherapy PSA levels below 4ng/ml after 6 months of treatment are associated with a high probability of tumor relapse and the need for repeat prostatic biopsy and additional treatment in positive cases (22, 23, 25).

VI. PSA in the Follow-up of Patients with Androgen Deprivation (Including Finasteride)

PSA expression by malignant prostatic epithelial cells can be altered after androgen deprivation by a mechanism other than tumor cell death. Leo et al (26) have shown that PSA values can remain at low levels in spite of significant clinical disease as evidenced by patients's signs or symptoms and abnormal PSA concentration in stage D2 cancer patients treated with androgen deprivation therapy was 16.5 ng/ml compared with 96.0 ng/ml in a comparative matched untreated group. Thus the clinician should avoid absolute reliance in PSA determinations for the follow-up of patients submitted to any type of androgen blockade such as surgical castration, use of LHRH analogues (Luprolide, Goserelin), Diethylstilbestrol, or Flutamide. However, serial serum PSA post-treatment levels that conitnue to decrease or remain at a plateau after reaching nadir levels are associated with a significantly longer remisssion duration (27).

Recently Finasteride (Proscar, MS&D), a 5-Alpha reductase blocking agent, has been approved for the management of symptomatic BPH. By reducing intracellular levels of dihydrotestosterone, Finasteride may reduce prostatic epithelial volume and consequently also reduce PSA serum levels up to 40% (28), restricting the value of PSA in early tumor diagnosis. For this reason, patients should be adequately evaluated for possible prostatic neoplasia before starting treatment with Finasteride, as well as advising the patient on the limitations of PSA interpretations in this clinical setting.

Resumen: La disponibilidad de marcadores séricos con la capacidad de establecer y definir la presencia de enfermedades malignas va a revolucionar la práctica de la medicina preventiva y detección temprana de cáncer.

En este artículo se revisa la utilidad clínica de uno de estos marcadores séricos específicamente el Antígeno Específico Prostático. Se hace una revisión crítica de la literatura y se establece la utilidad de esta prueba en varios escenarios clínicos.

References:

1. **Wang, M.C., Papsidero, L.D., Kuaiyama, M., Valenzuela, L.A., Murphy, G.P., And Chu, T.M.:** Prostatic Antigen: A new potential marker for prostatic cancer. Prostate 1981; 2: 86.
2. **Stamey, T.A., Yang, N., Hay, A.R., McNeal, J.E., Freira, F.S., and Redwine, E.:** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. New Engl. J. Med. 1987; 317: 909.

3. **Stancey, T.A., Kabolin, J.N., McNeal, J.E., Johnstone, I.M., Freiria, F., Redwine, e.a. and Yang, N.:** Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Radical prostatectomy treated patients. J Urol. 1989; 141: 1076.
4. **Oesterling, J.E., Chan, D.W., Epstein, J.I., Kimball, A.W. Jr., Bruzek, D.J., Rock, R.C., Brendler, C.B., and Walsh, P.C.** Prostate specific antigen in the pre-operative and post operative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. J. Urol 1988; 139 766.
5. **Catalona, W.J., Smith D.S., Ratliff, T.L. et al:** Measurement of prostatic specific antigen in serum as a screening test for protate cancer NEJM. 1991; 324: 1156.
6. **Benson, M.C., Whang, I.S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S.A., Olsson, C.A. and Cooner, W.H.:** Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J. Urol. 1992; 147:815.
7. **Benson, M.C., Whang, I.S., Olsson, C.A., McMahon, D.J., and Cooner, W.H.:** The use of prostatic specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostatic antigen. I. Urol 1992; 147: 817.
8. **Carter, H.B., Pearson, J.D., Metter, J.; Brant, L.J., Chan, D.W., Andres, R., Fozard, J.L. and Walsh, P.C.:** Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992; 267: 2215.
9. **Crawford, D.E., Schuts, M.J., Clejan, S., et al.:** The effect of digital rectal examination on prostate specific antigen levels. JAMA 1992; 267: 2227.
10. **Chybowski, F.M., Berghtrales, E.J., Oesterling, J.E.:** The effect of digital examination on the serum prostate specific antigen concentration: Results of randomized study. J. Urol. 1992; 148: 83.
11. **Babian, R.J., Miyashita, H., Evans, R.B., and Ramírez, E.I.:** The distribution of prostatic specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: Relationship to gland volume and age. J. Urol. 1992; 147: 837-840.
12. **Cooner, W.H., Mosley, B.R., Rutherford, C.L. et al:** Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography and prostate specific antigen. J. Urol. 1990; 143: 1146.
13. **Vessella, R.L.:** Prostatic cancer: Controversies in screening and diagnosis. (Submitted for publication)
14. **Labrie, F., Dupont, A., Suborn, R., et al:** Serum prostate specific antigen as pre screening test for prostate cancer. J Urol. 1992; 147: 846.
15. **Thompson, I.M., Teiman, e.t.:** Current Urological Practice: Routine urological examination and early detection of carcinoma of the prostate. J. Urol. 1992; 148: 326.
16. **Moon, J.D., Clejan, S. Neal, D.E.:** Prostate specific antigen and prostatitis. Prostate 1992; 20: 113.
17. **Greskovich, F.J., Johnson E.E., Terrey, D.M., et al:** Prostate specific antigen in patients with clinical stage C Prostate cancer: Relation to lymph node status and grade. J. Urol. 1991; 145: 798-801.
18. **Freitas, J.W., Gilvydas, R., Ferry, J.D., et al:** The clinical utialty of prostatic specific antigen and bone scintigraphy in prostate cancer follow-up. J. Nucl. Med. 1991; 32: 1387
19. **Chybowski, F.M., Keller, J.J., Bergstrah, E.J., Oesterling, J.E.:** Predicting Radionuclide Bone Scan Findings in patients with newly disgnosed, untreated prostatic cancer. J. Urol. 1991; 145: 313.
20. **Oesterling, J.E.:** Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J. Urol. 1991; 145: 907.
21. **Killian, C.S., Yang, N., Enrich, L.J. et al.:** Investigators of the national Prostatic Cancer Project. Cancer res. 1985; 45: 886.
22. **Stamley, T.A., Kabalin, J.N. and Ferrari, M.:** Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. III. Radiation treated patients: J. Urol. 1989; 141: 1084.
23. **Fijuth, J., Chauven, B., Vincent, P. et al:** Serum Prostate specific antigen in monitoring response of carcinoma of the prostate to radiation therapy. Radiother Oncol. 1992; 23: 236.
24. **Zagars, G.K.:** Prostate specific antigen as a prognostic factor for prostate cancer treated by external bean radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol, Biol, Phys. 1992; 23: 47.
25. **Russell, K.J., Dunatov, C., Hafermann, M.D. et. al:** Prostate specific antigen in the management of patients with localized adenocarcinoma of the prostate treated with primary radiation therapy. J. Urol. 1991; 146: 1046.
26. **Leo, M.E., Bilhartz, D.L., Bergstralh, E.J., et. al.:** Prostate specific antigen in hormonally treated stage D2 Prostate Cancer: Is it always and accurate indicator of disease status? J. Urol. 1992; 145: 802.
27. **Miller, J.I., Almann, F.R., Drach, G.W., et. al.:** The clinical usefulness of serum prostatic specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. J. Urol. 1992; 147: 956.
28. **Hyams, D.E., Roylane, P.J.:** Proscar - PSA and prostatic cancer Perspective. July 1992.

No son la riqueza ni el esplendor,
sino la tranquilidad y el trabajo,
los que proporcionan la felicidad.

Jefferson

What is your Diagnosis?

José Anzalotta, M.D.

Summary: We describe a patient with upper respiratory tract infection and dysphagia. The principal diagnosis is established with a lateral soft tissue neck X-Ray.

A 6 year old boy presented to the emergency room with a 48 hour history of fever and painful dysphagia worsened in the last 12 hours. On physical examination the throat showed enlarged red tonsils, the epiglottis was not seen. Palpable nodes in both sides of the neck were found, larger in the left. Oral temperature 40°C.

The laboratory tes showed WBC 21,900 (88 segs., 8 lymph, 3 eos.), Hg 12.1 gms, platelets 259,000. Urinalysis was normal.

The emergency room examining physician requested a chest X-Ray and films of the neck. The lateral soft tissue of neck is shown in figure I.



Fig. 1 - Diagnosis – Acute epiglottitis

Director Radiology Department

A radiological variant known as an omega epiglottis has been described by Swischuk et al (1). The soft tissue lateral x-ray of the neck will show an enlarged epiglottis due to folding of redundant tissues and not due to inflammation. This radilogic variant can be differentiated from epiglottitis by normal appearing aryepiglottic folds and vallecula in the presence of enlarged epiglottic shadow.

Epiglottitis is a life threatening condition usually caused by Haemophilus influenza B organisms. (6) The usual symptoms are upper air obstruction, pharyngitis, sore throat, painful dysphagia and leukocytosis. Blood cultures should be considered in these patients. Final diagnosis can be established by direct laryngoscopy. Mirror laryngoscopy is contraindicated in the child as pharyngeal stimulation may precipitate a fatal chocking attack.(6)

Treatment should be in an intensive care unit. Absence of stridor is not an indication for conservative management. In some hospitals tracheostomy is routinely performed. If intubation proves impossible and transfer to another hospital is required tracheostomy is generally employed. Guidelines for management and treatment of acute epiglottis should include evaluation by experienced ENT staff. Mortality is a consideration in patients with acute epiglottitis since the respiratory obstruction can progress from minor symptoms to a state of respiratory distress in 30 minutes. Sudden anoxia after prolonged hypoxemia may result in cardiac arrest.

Discussion:

This case is presented to emphasize the value of soft tissue lateral x-ray films of the neck for the diagnosis of acute epiglottitis in adults and children as advocated by Rapkin and Swischuk (1,4). Soft tissue lateral x-ray films of neck are easily obtained at low cost. Many patients who present with a clinical picture of epiglottitis have non bacterial croup with narrowing of the subglottic trachea as seen in the lateral and Ap soft tissue radiograph of the neck.

The recommended view for diagnosing epiglottitis is a true lateral x-ray of neck in extension, with the patient in inspiratory phase(1). Thus positioning and timing of the x-ray exposure with the respiratory cycle are important.

The radiographic findings in acute epiglottitis consist of thickening of the epiglottic tip and aryepiglottic folds with obliteration of the vallecula. The picture has been called "thumb sign" by Podgore (2). The radigraphs of patients with upper air way distress without epiglottic involvement and with viral croup will show pointed epiglottic tip with normal vallecula and narrowed subglottic trachea.

Resumen: Se describe el caso de un paciente con infección del tracto respiratorio alto y disfagia. El diagnóstico principal se establece con una placa lateral de tejido blando en el cuello.

References:

1. **Swischuck LE:** Emergency Radilogy of the Acutely III or Injured Child, 2nd Ed; Baltimores, Williams & Wilkins, 1986; 127-140.
2. **Podgore JK:** The "thumb sign" and "Little Finger Sign" in Acute epiglottis. J. Pediatr 1976; 88: 154-155.
3. **Rothrock S.G., Pignatiello G.A., Howard R.M.:** Radiologic Diagnosis of Epiglottis: Objective Criteria for all Ages, Ann Emerg med 1990; 19: 978-982.
4. **Raphkin, R.H.:** The Diagnosis of Epiglottis. J. Pediatr 1972; 80: 96-98.
5. **Bonadio, W.A., Losek, J.D.:** The Characteristics of Children with Epiglottis who develop the Complication of Pulmonary Edema, Arch otolaryngeal head neck Surg 1991; 117: 205-207.
6. **Laing M., Newlands W.:** Acute Epiglottis in the Adult, Practitioner 1989; 233: 835-835.

Reírse frecuentemente y amar mucho; ganarse el respeto de la gente inteligente y el cariño de los niños; ganarse la aprobación de críticos honestos y aguantarse la traición de amigos falsos; apreciar la belleza; encontrar lo mejor en otros; dar de uno mismo; dejar el mundo un poquito mejor, ya sea con un hijo sano, un pedazo de jardín, o una condición social redimida; haber jugado y reído con entusiasmo y cantando con exultación; saber que una sola vida hubiera respirado más fácilmente porque tu hayas vivido... Esto, es haber logrado el éxito.

Emerson

Electrocardiogram of the Month

*Juan M. Igartúa Ponton, M.D.**
*Rubén Hernández, Medical Student***
*Eliseo Colón, Medical Student***

Summary: An unusual etiology for Isquemic like EKG changes is presented.

Case Reprot:

This is the case of 52 year-old white male who presents to the hospital with cephalea of one week of evolution. The EKG on admission was completely normal. A head CT Scan done reveled an enlarged pituitary gland suggestive of an Macroadenoma. One week later just before surgery, a routine EKG presented inverted T waves on leads, I, AVL, and V4-V6, suggestive of an anterior wall ischemia (Fig. 1). The patient denied history of chest pain.

What is your diagnosis?

Comments:

Approximately 90 percent of patients with acute cerebral accidents most notable spontaneous cerebral or subarachnoid hemorrhages, brain tumors, heat stroke, head trauma, delirium tremens and coma, may produce various electrocardiographic abnormalities. These usually consist of disturbances of cardiac rhythm and repolarization. (1-6) Disturbances in cardiac rhythm include sinus bradycardia (sometimes profound), sinus tachycardia, atrial arrhythmias (fibrillation, flutter, or supraventricular tachycardia), junctional rhythms and ventricular arrhythmias (ectopic beats, ventricular tachycardia, or fibrillation). Conduction disturbances include first, second or third degree AV block. Repolarization abnormalities closely resembly those of ischemic heart disease and at times are suggestive of acute myocardial infarction.

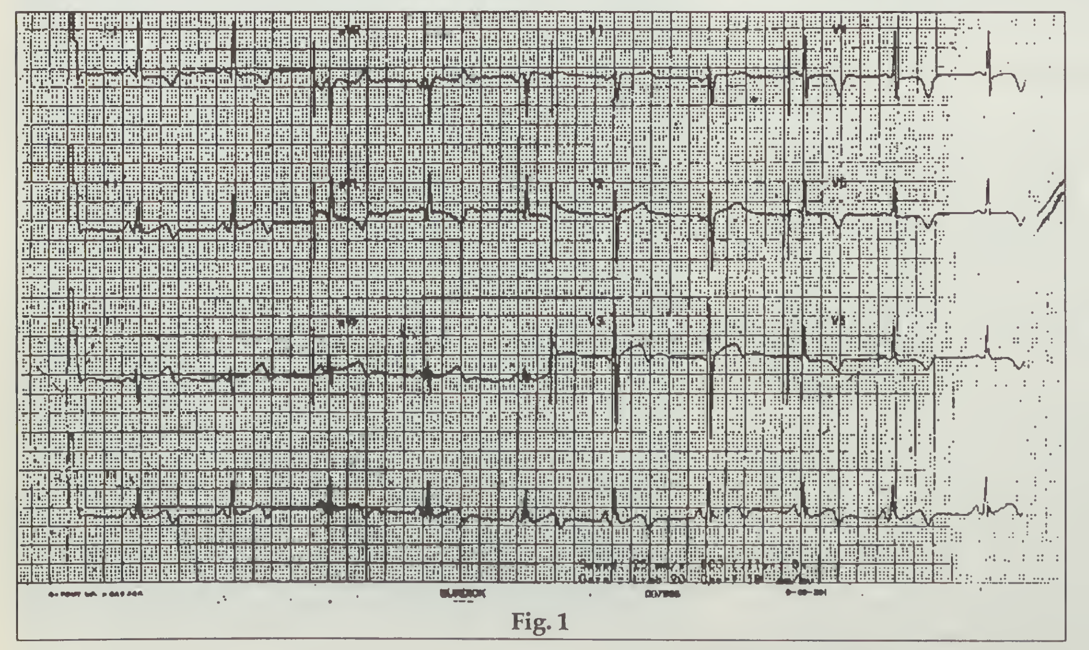


Fig. 1

Diagnosis:

It is our opinion that the changes seen on this EKG were secondary to the brain tumor and increased intracranial pressure.

The patient underwent left coronary angiography and non-obstructive atherosclerotic plaques were seen. The day after the angiography, he underwent successful removal of a brain tumor. Upon discharge home the EKG had normalized.

Resumen: Se presenta un paciente con cambios electrocardiográficos sugestivos de Isquemia relacionados a una etiología de índole no coronario.

References:

1. **Chung, E.K.:** "Central Nervous System Disorders" "Electrocardiography" Practical Applications with Vectorial Principles. 2nd. Ed. Harper and Row, Hagerstown, Maryland 1980; p.629.
2. **Yamour, B.J., Spridharan, M.R., Rice, J.F. and Flowers, N.C.:** Electrocardiographic Changes in Cerebrovascular hemorrhage. Am. Heart J. 1980; 99: 294.
3. **Sciarra, D.:** Head injury. In Rowland, L.P., (ed.): Merritt's Texbook of Neurology, 7th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1984, p. 277.
4. **Samuels, M.A.:** Electrocardiographic manifestations of Neurologic disease. Semin. Neurol. 1984; 4: 453.
5. **Goberger, A.L.:** Recognition of ECG Pseudoinfarct patterns. Mod. Concepts Cardiovasc. Dis. 1980; 49: 13.
6. **Brunnikhuis, L.G.H.:** Electrocardiographic abnormalities suggesting myocardial infarction in a patient with sever cranial trauma. PACE 1983; 6: 1336.

*Chairman Department of Medicine San Pablo Medical Center, Associate Professor of Medicine Universidad Central del Caribe
**Medical Students, Universidad Central del Caribe

Bacteremia: A Comparative Study of Automated versus manual Blood Culture Techniques

*Luis Rivera, MT**
*Luz M. Souchet, MT***
*Ilene Gómez, MT****
*Robert F. Hunter Mellado, M.D.*****

Summary: We have analized the effectiveness of the San Pablo Medical Center Laboratory in identifying Bacteremia during the period of January - June 1992. At this time an automated blood culture system was in place. These results were compared with the performance of the Laboratory between January - June 1991, when the traditional manual method for processing blood cultures was functioning. No significant differences in the number of blood culture bottles or number of patients cultured were seen.

An increase in the number of patients with reported bacteremia was documented with the automated technique (13.6% vs 8.5%) while maintaining an identical pathogen to contaminant ratio in both study periods. An increase in the number of Pseudomonas sp and Candida sp were seen with the automated technique. The turn around time of positive blood culture was reduced by 48 hours in 39% of patients. Bacteremia was reported in 84% of patients within 48 hours with the automated technique as compared to 45% with the manual method. No significant differences in mortality rates were identified.

Introduction:

Due to the serious morbidity and mortality associated with bacteremias, blood cultures are one of the most frequent cultures received in the Microbiology Section of San Pablo Hospital. Over 600 blood cultures are processed monthly comprising approximately 31% of the cultures received in the Microbiology Section of the Laboratory. Traditional manual methods for processing blood cultures are tedious in nature and quite labor intensive in a high volume microbiology section. An automated system was acquired in an effort to reduce the laboratory personnel time expediture in handling these cultures and ultimately accelerate the availability of results. The Bact Alert System (Organon-Tecknica) was acquired and installed in the fall of 1991.

The purpose of this study was to retrospectively compare the effectiveness of the automatized Bact Alert system against the traditional manual method previously used in San Pablo Medical Center. We have compared the number of positive blood cultures analyzed during both periods, evaluated the nature of the organisms isolated and the turn around time of positive cultures.

Methods:

Traditionally, a manual method was used for processing blood cultures in our Microbiology Section. The patients arm was cleaned aseptically and 5ml. of blood was inoculated directly into Vacutainer blood culture bottles (50ml. of BHI with PABA broth). The bottle was mixed and incubated at 35°C for 8 days. The bottle was checked daily for turbidity, hemolysis or any visible growth of bacteria. After 48 hours, a subculture was prepared by removing 1ml. and subculturing into a thioglycollate broth and chocolate agar plate. The subculture was then observed for the presence of growth after 24 hours of incubation and a preliminary report was sent to the medical record. On the seventh day of incubation another subculture was done and incubated for an additional 24 hours. A final result was then reported. If growth appeared on any medium, the bacteria was identified and its susceptibility to antibiotics was determined.

The Bact Alert is essentially an incubator linked to a personal computer. The heart of the system lies in the presence of patented culture bottles which contain a colorimetric chemical which detects small amounts of CO_2 produced by the growth of microorganisms. The process is started with the inoculation of 5 to 10ml. of patient's blood drawn with a syringe. The bottles are then placed in one of the 240 wells of the system where they are rocked continuosly to stimulate growth. Each well is scanned every 10 minutes for any change in color of each culture bottle. After amplification and filtering, the voltage signal is digitalized and transmitted to the microcomputer for analysis.

As soon as an increase of CO_2 is detected, the computer alerts the Medical Technologist by displaying and printing the culture accession number. The Technologist then identifies the microorganism and determines its antibiotic susceptibility by conventional methods. Culture Bottles are monitorized for eight (8) consecutive days after which they are discarted.

**Laboratory Manager San Pablo Medical Center*
***Clinical laboratory Supervisor San Pablo Medical Center*
****Microbiology Section San Pablo Medical Center*
*****Assoc. Director of Clinical laboratory and Blood Bank San Pablo Medical Center. Associate Professor of medicine and Co-chairman Department of Medicine Universidad Central del Caribe, Hospital Universitario Ramón Ruiz Arnau.*

We have retrospectively analyzed all blood cultures processed with the traditional manual methods between January and June of 1991 and compared the results with an identical period in 1992 processed with the automatized method.

We have analyzed the mortality rate in both groups of patients by identifying the medical record and establishing the patient outcome in both time periods.

Results:

A total of 3,668 blood cultures from 1,784 patients were processed between January and June of 1991. These cultures were processed by traditional methods. During the same time period in 1992, 3,808 blood cultures were received from 1,749 patients which were processed with the automatized method (Table 1). The number of culture bottles obtained and the number of patient's cultured were very similar with a variation of 4% and 2% respectivelly. The monthly distribution of total blood cultures (figure 1) and patient's cultured (figure 2) were also comparable. With the manual method, 1784 patients produced 151 positive results (8.5%) as compared to 237 positive results from 1,749 patients with the automatized methodology (13.6%). As will be discussed, this marked increase in the number of positive cultures results does not appear to be related to the detection of contaminant organisms.

Table 1

TOTAL VOLUME OF BLOOD CULTURES DURING STUDY PERIOD

YEAR	NUM. OF BLOOD CULTURES	TOTAL OF PATIENTS	NUM. OF POSITIVE PATIENTS %
1991	3668	1784	151 (8.5%)
1992	3008	1749	237 (13.6%)
CHANGE	+4%	-2%	+87%

NUMBER OF BLOOD CULTURES
PER MONTH

NUMBER OF CULTURES

800
700
600
500
400
300
200
100
0

646 640 686 647 669 623 620 642 625 651 562

JAN FEB MAR APR MAY JUN

1991 1992

Fig. 1
Number of total blood cultures drawn per month in both study groups.

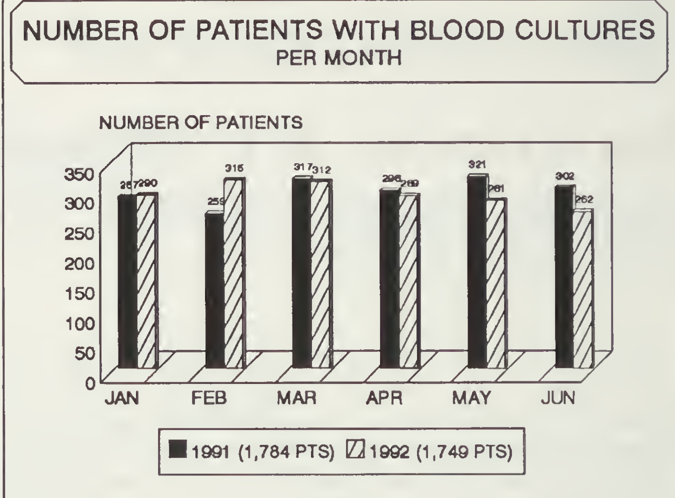


Fig. 2
Number of patients with blood cultures per month in both study groups.

We have analyzed the time elapsed prior to a positive blood culture in both systems. As seen in Fig, 3, with the automatized technique 56% of positive blood cultures (133/237) were reported as positive within 24 hours as compared to 17% (26/151) with the manual method. The frecuency of positive blood cultures results were similar for both techniques in the 24-48 hours and greater than 72 hours time frames. It is of relevance to note that 84% of all positive cultures with the automatized technique were reported within 48 hours after being drawn as compared to 45% with the manual methodology. This technique has enabled the clinical laboratory to reduce by two (2) days the identification and sensitivity pattern of the micro-organisms isolated in the majority of patients.

TIME TO POSITIVE BLOOD CULTURE

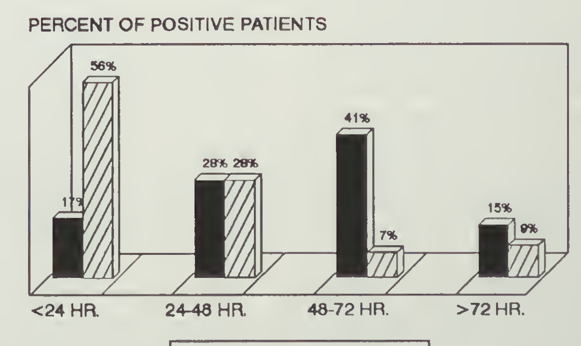


Fig. 3
Percent of patients with positive Bacteremia according to time when the cultures results were reported in both study groups.

Microorganisms Isolated:

We have analyzed the type and subtype of micro-organisms isolated in both periods of time. For purposes of comparison we have been liberal in our definition of contaminant organisms and have considered all gram positive non Staph Aureus bacteria as contaminant although some of these were reported as positive blood cultures in certain clinical circumstances. The definition of contaminant organisms was identical in both time periods and as such the conclusions should not be biased. In Table 2 the number of pathogens and contaminant organisms are shown for the study periods in 1991 and 1992. The percent of organisms considered as pathogens was nearly identical in both 1991 (61%) and 1992(59%). The percent of organisms considered contaminants was equally distributed in both periods of time. Thus, the ratio of pathogen vs. contaminants was practically identical with both techniques. The specific organisms considered contaminants with their frecuency is presented in Table 3. The pathogens recovered during both periods are listed in Table 4. As mentioned previously the number of patients with positive blood cultures increased to 13.6% with the automatized technique as compared to 8.5% with the manual method. We observed a greater spectrum of organisms with the automatized technique. The most important findings in this regard is the apparent increase in the recovery rate of Pseudomona sp with 10 (5%) in 1991 as compared to 36 (14%) in 1992. It is beyond the scope of this paper to analize whether this increase can be attributed to different techniques utilized or whether it is related to a change in the type of patient seen in our institution during the 1992 study time frame.

Table 2

MICRO-ORGANISMS ISOLATED
PATHOGENS VERSUS CONTAMINANTS

	1991	1992
	Num. of Organism Recovered %	
PATHOGENS	195 (61%)	264 (59%)
CONTAMINANTS	127 (39%)	182 (41%)
TOTAL	322	446

Table 3

ORGANISMS CONSIDERED COMTAMINANT

MICRO-ORGANISM	1991	1992
STAPHYLOCOCCUS NON AUREUS	97 (76%)	131 (72%)
*STREPTOCOCCUS VIRIDANS	16 (13%)	10 (6%)
*ACINETOBACTER SP	10 (8%)	19 (10%)
BACILLUS SP	3 (2%)	3 (2%)
DIPHTEROIDS	1 (1%)	10 (6%)
PROPIONIBACTERIUM	0 (0%)	9 (5%)
TOTAL	127	182

*Few Cases of Septicemia Reported in Medical Record

Table 4

PATHOGENS ISOLATED

Microorganism	Total recovered (%) 1991	Total recovered (%) 1992
Staphylococcus Aureus	43 (22%)	45 (17%)
Escherchia sp	26 (13%)	27 (10%)
Streptococcus sp	25 (13%)	32 (12%)
Enterococcus sp	18 (9%)	18 (7%)
Enterobacter sp	17 (9%)	18 (7%)
Klebsiella sp	14 (7%)	22 (8%)
Bacteroides sp	11 (6%)	1 (<1%)
Pseudomona sp	10 (5%)	36 (14%)
Serratia sp	10 (5%)	1 (<1%)
Candida sp	7 (4%)	19 (7%)
Xanthomona sp	4 (2%)	5 (2%)
Eikenella sp	3 (2%)	0
Closfridium sp	3 (2%)	3 (1%)
Proteus sp	2 (1%)	15 (6%)
Pleomorphic org.	1	0
Anaerobe gpc	1	0
Yeast Non-Candida	1	0
Eubacterium sp	0	6 (2%)
Salmonella sp	0	5 (2%)
Campylobacter sp	0	3 (1%)
Providemia sp	0	3 (1%)
Peptostretococcus	0	2 (1%)
Citrobacter	0	1 (1%)
Fusobacterium	0	1 (<1%)
Haemophillus sp	0	1 (<1%)
TOTAL	195	264

Mortality

An effort to establish the mortality rates in patients with bacteremia during the study period in 1991 and 1992 was made. The medical records of all patients with positive blood cultures during these months were identified and their status at discharge defined. Of the 151 patients with bacteremia in 1991, 33 died for a mortality rate of 22% as compared to a mortality of 15% (35/237) in 1992. Utilizing the Chisquare Test these outcomes do not reach statistical significance.

Conclusion:

The most important conclusion from this study is the finding that positive blood cultures can be identified and reported an average of 48 hours earlier with the automatized technique than with traditional methods in a majority of patients. It is important to note that in 56% of patients with bacteremia a positive blood culture was available within 24 hours after drawn. We are certain that this time advantage will allow the physician to redefine and institute appropriate antibiotic coverage in our patients earlier and should translate into improved medical care.

An additional finding in our study was the increment in the number of positive blood cultures with the automatized equipment (14%) versus 8.5% with the manual methods. We do not believe that these differences can be attributed to a greater sensitivity of the automatized equipment in identifying positive bacteremia in patients with a lower innoculum of organisms. In both systems, culture bottles are observed for 8 days which gives ample time for the growth and eventual identification of most organisms. Due to the necessity of greater aseptic techniques in the drawing of the cultures with the automatized system, the possibility of excess contaminant growth as an explanation for the increased number of positive cultures was considered. The results in Table II document that the pathogen/contaminant ratio during both study periods was nearly identical.

We were able to document certain differences in the type of pathogens isolated with the automatized equipment. These differences included a greater percentage of Pseudomonas species (14% vs 5%) and Candida sp (14% vs 5%). In addition eight (8) organisms were isolated with the automatized equipment which were not identified with the conventional technique. This apparent greater sensitivity for sustaining growth of certain microorganisms may be part of the explanation for the apparent increase in the number of positive cultures.

We have analized the mortality rates in patients with bacteremia during both study periods. The differences in mortality (22% vs 15%) were judged to be of no statistical significance.

Acknowledgement

We would like to acknowledge the valuable help of Ms. Myra Plumey, Director of Medical Record Department of San Pablo Medical Center and Ms. Ivette Maldonado, Executive Secretary of the Marketing Department for the manuscript preparation and Mrs. Sarah Bonilla of the Medical Education Program.

Resumen: Se presenta un estudio retrospectivo sobre la efectividad de un sistema automatizado en identificar bacteremia comparado con la metodología tradicional de procesar cultivos de sangre. Se documenta un aumento en el número de pacientes con bacteremia con la metodología automatizada manteniendo una razón de organismos patógenos versus contaminantes idéntica. El tiempo en reportar bacteremia se redujo por 48 horas en 39% de los pacientes. No se encontró diferencia significativa en la tasa de mortalidad en los dos grupos estudiados.

References:

1. **Thorpe, T.C., Wilson, M.L., Turner, J.E., DiGuiseppi, J.L., Willert, M., Mirrett, S., and Reller, L.B.:** Journal of Clinical Microbiology, 2990; 6: 1608-1612.
2. **Washing, J.A.:** II and D.M. Ilstrup, 1986. Blood Cultures: issues and controversies. Rev. Infect. Dis. 1986; 8: 792-802.

"Yo dormía y soñaba que la vida era alegría.
Desperté y vi que la vida era servicio.
Serví y vi que el servicio era alegría."

Tagore

Comentarios sobre la Doctrina del Consentimiento Informado y el Patient's Self Determination Act del 1990

Milton L. Cruz, J.D., LL.M., M.H.S.A.

Resumen: El autor explica, en términos generales, la doctrina del consentimiento ilustrado o informado según aplicada por el Tribunal Supremo del Estado Libre Asociado de Puerto Rico. Finalmente, el autor discute el Patient's Self Determination Act del 1990 y su aplicabilidad a hospitales.

I. Introducción

El propósito de este artículo es, en primer término, el exponer en términos generales los principios de la doctrina del consentimiento informado o ilustrado según la jurisprudencia en Puerto Rico. En segundo término, se discutirá la ley Federal Patient's Self Determination Act del 1990 y su aplicabilidad a los hospitales.

II. Paciente Adulto Competente

El paciente adulto competente tiene, como regla general, el derecho a rehusar tratamiento médico-quirúrgico. Este derecho que posee el paciente surge de las doctrinas y/o teorías de (1) derecho a la privacidad (2) a la libertad (3) a la autonomía y (4) la doctrina del consentimiento ilustrado o informado.

A. Consentimiento Informado

La doctrina del consentimiento informado es la base fundamental del mencionado derecho de rehusar tratamiento médico quirúrgico. Esta doctrina provee que antes de un paciente ser sometido a un procedimiento médico-quirúrgico se debe obtener el consentimiento de dicho paciente. Este consentimiento tiene que ser uno ilustrado donde el médico le informe al paciente sobre los beneficios, riesgos, naturaleza y propósito del procedimiento y lo mismo en cuanto a todas las alternativas del procedimiento. Los riesgos de rehusar tratamiento deben ser informados.

La jurisprudencia sobre consentimiento informado o ilustrado cuenta con el muy famoso y citado caso del Tribunal de Apelaciones, Circuito del Distrito de Columbia de *Canterbury v. Spence.*[1] Este caso trata sobre un joven que fue sometido a una operación sin que le informaran los riesgos de parálisis. El médico, un neurocirujano, le había expresado a la madre del paciente que la operación no era más seria que cualquier otra. El Tribunal determinó que había una obligación de informar al paciente las alternativas y los riesgos inherentes a la operación.

El Tribunal descarta que se siga la práctica médica usualmente utilizada en la comunidad y establece la norma que determina el deber de informar en base a lo razonable bajo las circunstancias. Una vez surge el deber de informar la pregunta es: ¿Cuál es el contenido y la extensión de la información a ofrecerse? Como cuestión de derecho lo importante en términos de los riesgos es que hay que informar aquellos riesgos materiales. Un riesgo es material cuando una persona razonable, en lo que el médico sabe o debe saber es la posición del paciente, le dé importancia al riesgo o conjuntos de riesgos al decidir si llevar a cabo la terapia propuesta.

En Puerto Rico el Tribunal Supremo ha decidido varios casos sobre consentimiento informado. En especial llamamos la atención al caso de *Crespo v. Hernández*[2] decidido por el Tribunal Supremo de Puerto Rico en el 1988. En este caso el Tribunal nos indica que el consentimiento informado debe ser requerido salvo en casos de emergencia o perjuicio al estado psicológico de aprensión del paciente. El deber de informar del médico a su paciente envuelve la naturaleza y riesgos de un tratamiento médico propuesto de tal forma que el paciente se encuentre en la posición de hacer una decisión inteligente e informada. El médico debe indicarle a su paciente toda aquella información que, de acuerdo con su conocimiento y experiencia, necesitaría conocer el paciente por ser pertinente a la decisión que debe tomar el paciente en cuanto a consentir o no a someterse al procedimiento propuesto. Se deben divulgar riesgos razonablemente previsibles, así como los beneficios del tratamiento y procedimientos invasivos y las alternativas. También se debe informar al paciente sobre los riesgos razonables relacionados al no tratarse la condición. El médico no responde por riesgos que no puede preveer o se cuela inesperada, los riesgos remotos que hayan ocurrido en pocas ocasiones y que no son probables que ocurran. Existe el deber de informar al paciente la naturaleza del tratamiento, los riesgos envueltos y los beneficios que se esperan.

Más aún, nos indica el Tribunal en este caso de *Crespo*, que la parte demandante tiene que establecer que la falta de información adecuada fue la causa próxima del daño resultante. Así también tendría el demandante que traer prueba, nos indica el Tribunal, sobre las normas de consentimiento informado aplicables al caso y la razón por la cual incumplió con ellas. En este caso el demandante no trajo prueba en este sentido y además se había firmado un consentimiento adecuado por escrito.

En Puerto Rico tenemos otros casos que nos arrojan luz en cuanto a esta teoría del consentimiento informado como lo es el caso de *Ríos vs. Mark*[3], decidido por el Tribunal

Supremo de Puerto Rico en 1987 y en el cual el Tribunal Supremo nos dijo lo siguiente:

> "[16-17] Los médicos no tienen la obligación de impartir a sus pacientes un curso completo de medicina y de farmacología cada vez que recetan un medicamento. Tienen el deber de suministrar al paciente suficiente información sobre la naturaleza del tratamiento, los riesgos implicados y los beneficios que se esperan. Aunque hay diversidad de criterios sobre el alcance y el contenido del deber de divulgación, Rozovsky, *Consent to Treatment*, Boston-Toronto, Little, Brown and Co., 1984, págs. 51-56, hay consenso sobre que no hay que divulgar riesgos remotos que han ocurrido en pocas ocasiones y que no es probable que le ocurran a ese paciente en particular...
>
> En este caso particular, los testimonios periciales claramente probaron no solamente que el **Thiotepa** tenía uso oftálmico, sino que la dosis aplicada no implicaba riesgos significativos que debían ser informados al paciente. Estos testimonios están sólidamente respaldados por la literatura médica disponible..."[3]

La opinión disidente en el caso de *Ríos v. Mark*[3], escrita por el Juez Negrón García, también nos arroja luz de la siguiente forma:

> "La doctrina de consentimiento informado está basada en una larga tradición de promover la propia autonomía y un proceso decisorio racional. La cantidad de información que debe exponer el médico al paciente es aquella que le permita a éste decidir por sí mismo si va o no a someterse al tratamiento recomendado. Incluye información sobre riesgos de muerte o graves lesiones corporales, probabilidades de éxito, problemas en la recuperación y modos alternos de tratamiento. El proveer esta información contribuye a la relación médico-paciente y disminuye que se recurra a demandas por mala práctica si el tratamiento o resultado no es satisfactorio".

Para otros artículos escritos en revistas jurídicas locales sobre este tema, véase: Vázquez González, *La Doctrina de Consentimiento, El Consentimiento Informado y La Relación Médico-Paciente*[4] y Brau del Toro & Marciall Rojas, *La Doctrina del Consentimiento Ilustrado para Tratamiento Médico.*[5]

Entre las excepciones básicas al requisito del consentimiento informado se encuentran las de (1) emergencia y (2) privilegio terapéutico. Veamos cada una de estas excepciones.

1. **Emergencia**

El término "Emergencia" ha sido definido por el Tribunal Supremo de Puerto Rico en el caso de *Montes v. F.S.E.*,[6] citando a McCoid, *A Reappraisal of Liability for Unauthorized Medical Treatment*, 41 Minn. L. Rev. 381 (1957) de la siguiente forma:

> "Todo individuo tiene el derecho a la inviolabilidad de su persona, que prohíbe a un cirujano o a un doctor infringir la integridad corporal de su persona. Siempre que un médico o cirujano opera u ofrece tratamiento médico a un paciente, sin el consentimiento de éste, comete una agresión *prima facie*. Se admiten excepciones en circunstancias poco usuales donde resulta impráctico obtener el consentimiento del paciente y donde hay una grave amenaza a la vida o la salud del paciente que debe ser atendido de inmediato, ya prestando asistencia médica no autorizada, ya extendiendo el alcance de una operación autorizada para eliminar o contrarrestar una condición imprevista. El hecho de que la asistencia médica no autorizada no sea perjudicial, o sea de hecho beneficiosa al paciente, no excusa al médico. Y lo que es más, un tratamiento ajustado a las más altas normas de cirugía o medicina en general y realizado en forma hábil y cuidadosa no constituye excusa para tal actuación."[6]

Además en *Torres Pérez v. Hosp. Dr. Susoni*,[7] el Tribunal indicó citando el caso de *Wheeler v. Barker*[8] que "Por emergencia se entiende una combinación imprevista de circunstancias que requiere actuación inmediata; una necesidad es aquella que es inevitable o indispensable. Cuando ocurre una emergencia surge la necesidad inmediata de hacerle frente".

2. **Privilegio terapéutico**

Esta excepción fue discutida por el Tribunal Supremo de Puerto Rico en el caso de *Torres vs. Hospital Dr. Susoni*, supra, donde se definió este privilegio o excepción indicando, citando a *Woods vs. Brunlop*,[9] que "otra excepción existe cuando la indicación, de todos los riesgos de un tratamiento puede muy bien resultar en alarmar al paciente que ya está aprehensivo y quien por tal motivo, puede negarse a ser operado o a recibir un tratamiento en el cual existe un riesgo mínimo o cuando suministrarle tal información puede resultar en efectivamente acrecentar el riesgo por razón de la reacción sicológica de la misma aprehensión". Esta excepción debe de evitarse a menos que el médico esté claramente seguro de su aplicabilidad y esta situación debe documentarse en el expediente médico.

B. *Otros Fundamentos*

Varias cortes utilizan otros fundamentos para apoyar el derecho de todo adulto competente, como regla general, a rehusar tratamiento médico-quirúrgico. Entre estos fundamentos contamos con (1) el derecho a la privacidad, (2) derecho a la libertad y (3) principios de autonomía. Veamos.

1. **Derecho de Privacidad**

Varios tribunales estatales basan el derecho a rehusar tratamiento en el derecho de privacidad que cada individuo tiene bajo la Constitución de los Estados Unidos de América. Este derecho se discutió por el Tribunal Supremo de los Estados unidos en los casos de *Griswold v. Connecticut*[10] y *Roe v. Wade*[11], como un derecho que surge de las penumbras de la Constitución Federal.

2. **Derecho de Libertad**

El Tribunal Supremo de los Estados Unidos en el caso de *Cruzan*[12] asumió que hay un derecho a rehusar tratamiento y que el mismo está basado en el derecho de libertad bajo la enmienda Decimocuarta de la Constitución Federal.

3. **Autonomía**

El concepto de autonomía o autodeterminación según Annas, Glantz & Katz[13], tiene el propósito de proteger la integridad individual como persona al negar a cualquiera el derecho a invadir el cuerpo del paciente sin su consentimiento.

III. Menores de Edad:

Dispone el Artículo 247 del Código Civil de Puerto Rico[14] que "[1] a mayor edad empieza a los veintiún años cumplidos. El mayor de edad es capaz para todos los actos de la vida civil salvo las excepciones establecidas por este título".

Entre las excepciones provistas por el Código Civil se encuentra la incapacidad. El incapaz, por ende, no puede dar su consentimiento para todos los actos de la vida civil. Es por esta razón que nuestro ordenamiento jurídico provee la figura del "tutor" para que éste guíe y tome ciertas determinaciones para el beneficio de su pupilo. Específicamente, de acuerdo al Código Civil de Puerto Rico, Artículo 167[15], el objeto de la tutela es la guarda de la persona y los bienes de quienes no estando bajo la patria potestad, son incapaces de gobernarse por sí mismos.

Según el Código Civil no pueden prestar su consentimiento los menores no emancipados.[16]

En cuanto a los menores de edad no emancipados, la patria potestad corresponde a ambos padres conjuntamente. "[L]a patria potestad es aquella institución jurídica por cuya virtud los padres asumen por derecho la dirección y asistencia de sus hijos menores en la medida reclamada por las necesidades de éstos"[17]. Sin embargo, en casos de emergencia la tiene el padre o la madre que en ese instante tenga bajo custodia al menor. De acuerdo al Artículo 152 de Código Civil de Puerto Rico[18], según enmendado en el 1980:

> ... todo hospital público o privado aceptará el consentimiento de cualesquiera de los padres con patria potestad sobre los hijos no emancipados en casos de tratamiento médico u operación de emergencia que sea recomendada por un facultativo médico[18].

Por lo tanto y de acuerdo a nuestra interpretación de lo anterior, en caso de hijos menores de edad no emancipados[19] y bajo la patria potestad de ambos padres, ambos deben de dar su consentimiento a tratamiento médico, a menos que sea una emergencia en cuyo caso el consentimiento de uno basta. Se debe de tener claro que si en una emergencia no hay tiempo para conseguir el consentimiento de uno o ambos padres y el tratar de conseguirlo pondría en riesgo la salud del menor, se debe proveer tratamiento médico u operar de todos modos. Claro está, se debe tratar de conseguir, siempre que sea posible, el consentimiento de ese menor y de un familiar del mismo.

IV. El Reglamento Número 52 del Secretario de Salud

Aparte de los requisitos que impone la jurisprudencia en términos de la doctrina del consentimiento informado o ilustrado el Reglamento Número 52 del Secretario de Salud establece criterios y normas sobre el contenido y extensión del consentimiento.

Este reglamento Número 52 fue aprobado el 11 de junio de 1985 bajo la Ley 101 del 26 de junio de 1965, según enmendada. El Reglamento cubre los aspectos de la reglamentación para el funcionamiento y mantenimiento de facilidades de salud en Puerto Rico.

A la página 150-151 del mencionado Reglamento Número 52 se indica lo siguiente en cuanto al consentimiento:

> "2. **Consentimiento**
>
> El expediente clínico deberá contener evidencia escrita de un consentimiento bien informado para tratamiento y para los procedimientos que se ofrezcan al paciente, en cualquier unidad de servicio de la facilidad. Este deberá estar suscrito por la persona legalmente autorizada para hacerlo. En los casos donde el consentimiento no pueda obtenerse antes de aplicarle el tratamiento o procedimiento, deberá documentarse en el expediente la razón por la cual, no se obtuvo el mismo y las gestiones que se hacen para conseguirlo. Este consentimiento será válido hasta tanto una de las partes lo anule o se lleve a cabo el tratamiento o procedimiento autorizado.
>
> El consentimiento deberá contener por lo menos: nombre completo del paciente, fecha y hora en que se toma, nombre de la persona que consiente el tratamiento, bien sea el paciente o representante legal, nombre del profesional que examinará, evaluará, diagnosticará y ofrecerá el tratamiento. Evidencia que demuestre que al paciente se le ha explicado y que éste entiende el contenido del consentimiento; autorización para la disposición de cualquier tejido o parte del cuerpo; nombre de la facilidad donde se realizará el procedimiento, firma del paciente y firma del testigo.
>
> El consentimiento para procedimientos médicos debe contener además, procedimiento o tratamiento a ofrecerse; autorización para anestesia, tipo a administrarse, nombre de la persona que la administrará, nombre del médico que explica al paciente el medio de terapia, posibles riesgos y otras alternativas de tratamiento, y la firma del médico que explica y toma el mismo.
>
> La institución establecerá la política a seguir en los consentimientos de casos especiales tales como: aborto, abandono del hospital sin consentimiento médico, menores, evaluación o tratamiento de pacientes inconscientes, fotografías, observación de procedimientos quirúrgicos y procedimientos o pruebas en etapa de estudio o investigación y otros.

Este Reglamento aplica a las instituciones hospitalarias del país las que deben establecer políticas a seguir en estos casos.

V. El Patient's Self Determination Act del 1990

La Ley Federal Patient's Self Determination Act del 1990[20], es la primera ley federal de este tiempo. Dicha ley

federal requiere, entre otras cosas, que las instituciones hospitalarias a quiẹnes les aplica la ley mantengan políticas escritas y procedimientos escritos en cuanto a personas adultas que reciben cuidado médico a los efectos que se le informe sobre:

1. El derecho del individuo bajo el derecho local a tomar decisiones sobre su tratamiento médico quirúrgico, aceptar tratamiento médico quirúrgico y sobre el derecho a rehusar tratamiento médico quirúrgico, y además, a redactar documentos tales como testamentos vitales y poderes.
2. La política escrita de la organización en cuanto a la implantación de esos derechos.

Expresa la ley federal que en el expediente médico del paciente se tiene que documentar el hecho de si el paciente ha redactado o no un documento donde exprese su voluntad sobre el derecho que tiene de rehusar tratamiento médico quirúrgico. Más aún, establece la ley que la institución hospitalaria no discriminará contra ningún paciente por el hecho de que el mismo haya escrito o redactado un documento donde exprese su decisión en cuanto a rehusar tratamiento médico quirúrgico. Según la ley, el derecho local es el derecho a seguir.

Más aún, las instituciones tienen la obligación legal de proveer educación al personal y a la comunidad en cuanto al derecho que tienen los pacientes de redactar documentos donde expresen su voluntad en cuanto a rehusar o no rehusar tratamiento médico quirúrgico.

Toda esta información escrita se provee, en caso de hospitales, al momento en que un paciente es admitido a la institución como un "in-patient".

En Puerto Rico no hay ninguna ley específica sobre los llamados "living wills" o los "durable power of attorneys" o sobre el derecho a rehusar tratamiento médico quirúrgico. A pesar de no haber una ley específica en Puerto Rico si aplica la ley federal antes mencionada.

A pesar que no existe una ley en particular en Puerto Rico sobre estos derechos sí existe dicho derecho y el mismo surge de la Constitución de los Estados Unidos de América y de la Constitución de Puerto Rico basado en los principios de libertad y privacidad. Además, el derecho de rehusar tratamiento médico surge de los principios de autonomía y del derecho de consentimiento informado que a su vez trae el derecho a rehusar tratamiento médico quirúrgico, según explicamos anteriormente.

Como todo paciente tiene el derecho a que se le ilustre antes de prestar su consentimiento surge claramente que esto es así porque se quiere poner al paciente en una posición que pueda rehusar o aceptar dicho tratamiento al explicársele los beneficios, alternativas, naturaleza del procedimiento y los riesgos de éste. De esta forma el paciente está en una mejor posición de tomar una decisión ilustrada.

Recomendamos que las instituciones hospitalarias eduquen a su personal y la comunidad en general sobre el derecho general que tienen los pacientes adultos y competentes de rehusar tratamiento médico quirúrgico. En particular, se debe educar a los miembros del departamento de admisiones, ya que estos son los que tienen el primer contacto con el paciente al momento que estos recibirán la información requerida por la ley federal.

VI. Conclusión

Los hospitales y los médicos deben estar conscientes de los principios de la doctrina del consentimiento informado y/o ilustrado. Los hospitales, además, tienen que estar conscientes de los requisitos del Patient's Self Determination Act del 1990.

Este artículo discutió los principios generales de estas doctrinas, más, sin embargo, no se entró en el análisis de la situación particular de pacientes no competentes, menores de edad que rehúsan tratamiento, y/o los llamados "livings wills" y/o "durable powers of attorneys" que traen otras implicaciones no cubiertas en el artículo, o sobre procedimientos experimentales o de investigación.

Lo contenido en este artículo no constituye asesoramiento legal del autor por lo que los hospitales deben asesorarse legalmente y establecer los protocolos necesarios para cumplir con los requisitos legales.

Summary: The author expalins, in general terms, the doctrine of informed consent as applied by the Supreme Court of the Commonwealth of Puerto Rico. Finally, the author discusses the Patient's Self Determination Act of 1990 and its applicability to hospitals.

References:

1. Decidido por el Tribunal de Apelaciones de Estados Unidos, Circuito del Distrito de Columbia en el 1972, 464 F 2d. 772.
2. 88 JTS 87 (1988).
3. 119 DPR 816 (1987).
4. 20 **Revista Jurídica Universidad Interamericana de Puerto Rico**, 75 (1985).
5. 54 **Revista Jurídica de la Universidad de Puerto Rico** 113 (1985).
6. 87 DPR 199 (1963).
7. 95 DPR 867 (1968).
8. 208 P. 2d 68 (Cal. 1949).
9. 377 P. 2d 500 (N.M. 1962).
10. 381 U.S. 479, 85 S. Ct. 1678, 14 L.Ed. 2d 510 (1965).
11. 419 U.S. 113, 93 S. Ct. 705, 35 l.Ed. 2d 147 (1973).
12. 497 U.S.__________, 111 L.Ed. 2d 224, 110 S.Ct.__________ (1990).
13. **The Rights of Doctors, Nurses & Allied Health Professional**, página 133 (1981).
14. 31 LPRA Sec. 971.
15. 31 LPRA Sec. 661.
16. 31 LPRA 3402.
17. Puig Peña, F., **Compendio de Derecho Civil Español**, Vol. 5, página 433 (1976).
18. 31 LPRA S591.
19. 31 LPRA S901.
20. Ley Pública 101-508.

Special Articles

La Nueva Relación entre el Médico y el Hospital (Un Nuevo Enlace)

Pedro M. Mayol, M.D., F.A.A.P., F.C.C.P., ABQAURP

Resumen: Los cambios en los servicios de salud son evidentes. Los eventos que sirven de catalizador son multifactoriales e incluyen razones económicas, médico legales, cambios en la demografía de los pacientes y cambios en las formas de reembolsos.

Es necesario que se establezca una nueva relación entre facultad médica y el Hospital para optimizar las posibilidades de mantenerse competitivo y tener una situación fiscal sana. Es crítico el desarrollar una relación sólida, productiva y mutuamente beneficiosa.

En el pasado, en la generalidad de los casos y en ciertas circunstancias, el funcionamiento de los médicos y el hospital, como Institución, se ha mantenido aparte. En los últimos años se ha comenzado a desarrollar conciencia de la gran importancia que tiene, sin tener que superarse uno del otro, en el desarrollo de un enlace (bonding) que fortalezca a ambos.

Es el hospital para la facultad su taller de trabajo, y es la facultad para el hospital la fuente de sus pacientes. El hospital comparte con su facultad la salud del paciente que consiste en prestar servicios médico-hospitalarios de buena calidad, y a la vez la impericia. La sobrevivencia de los hospitales consiste en desarrollar un enlace positivo donde convergen la misión y el propósito de ambos.

Los últimos acontecimientos acaecidos en la década del '80 al '90 han afectado significativamente la relación entre el hospital y el médico. El reembolso a los hospitales, por la prestación de servicios a los pacientes afectó esta relación, la cual podemos examinar bajo cuatro categorías:

1. el desarrollo de un mercado para ofrecer los servicios.
2. los cambios en la forma de reembolsar a los médicos y los hospitales.
3. cambios en la naturaleza y la extensión de la competencia en cuidado médico.
4. situaciones éticas relacionadas con el hospital y los médicos, en cuanto a qué hace cada uno de ellos.

Cada una de estas situaciones individualmente, o en conjunto, tendrán un gran efecto en los nuevos retos a los hospitales y a los médicos en el proceso de desarrollar una relación de trabajo simbiótica.

Durante los últimos años han habido unos cambios demográficos significativos en la edad de los pacientes y dónde residen, que tienen un impacto en la mezcla de tipo de pacientes que se atienden en los hospitales. Estamos expuestos a una población de envejecientes que tienen la necesidad de hacer uso de los hospitales. El incremento en el número de pacientes envejecientes que está siendo admitido a los hospitales conlleva un aumento en la severidad e intensidad de tratamiento de su condición, que subsiguientemente requiere un aumento en la intensidad de los servicios a prestarse.

Los cambios en el reembolso a los hospitales representa un factor especial y crucial que afecta la salud fiscal de los hospitales. Los pagos prospectivos de los hospitales (DRG's), más los pagos por perdiems, han cambiado substancialmente el mecanismo de reembolso a los mismos. Esta situación conlleva el hecho de que cuando los costos exceden los pagos prospectivos o pagos por perdiems, existe una tendencia a desarrollarse una relación tirante entre el hospital y su facultad.

Los hospitales están obligados a concientizar a sus médicos para que éstos reduzcan la estadía de sus pacientes y el uso de los servicios ancilares. Desafortunadamente, esta acción puede percibirse por éstos como un asalto a las prerrogativas tradicionales de libertad de tratamiento al paciente.

Otra de las áreas que afecta esta relación, entre el médico y el hospital, ha sido el establecimiento de centros ambulatorios de cuidado no asociado a los hospitales aumentando la competencia entre el hospital y los médicos.(1)

Uno de los aspectos más importantes de esta situación es la relación que existe entre el hospital y el médico cuando se enfoca la reducción de los servicios médicos, la estadía del paciente, y minimizar el uso de servicios auxiliares. Esta situación se acentúa con la disminución de los pagos prospectivos a los hospitales y a los médicos, estableciendo una situación adversarial.

Esta realidad de disminuir los pagos y reembolsos a los hospitales obliga a éstos a pedirle a sus facultativos que participen más en comités, en programas de calidad, de utilización, que estén más atentos a sus expedientes clínicos, que reduzcan el uso de los servicios, y que reduzcan el uso de los servicios que se le ofrecen a los pacientes para mantener la salud financiera del hospital.

En vista de la situación, en la cual el hospital depende del médico para disminuir los costos operacionales, mantener las relaciones médico-paciente y médico-personal del hospital, donde el médico que está altamente relacionado con las relaciones de los empleados manteniendo una paz laboral, manejo de riesgo, control de calidad, y decisiones críticas entre la vida y muerte de los pacientes, hace que se le preste suma importancia a las necesidades de desarrollar una nueva alianza entre el

Director Médico Hospital San Pablo, Catedrático de Pediatría, Escuela de Medicina, Recinto de Ciencias Médicas, Universidad de Puerto Rico.

hospital y el médico para los años '90. Es de suma importancia desarrollar una relación fructífera y positiva entre el médico y el hospital para que se exploren todas las avenidas en la búsqueda de una mejor manera de mantener estas relaciones en un tono positivo, que a la vez se refleje en un elemento de costo/efectividad.

No obstante que se reconoce la importancia de desarrollar una relación mutua, productiva, y de satisfacción entre los hospitales y su facultad, esto a través de los años se ha hecho más difícil y más crítico.

Consciente de esta situación, el hospital reconoce que los médicos son los denominadores comunes en controlar costos y aumentar la producción de los hospitales. Para poder enfocar, analizar, ponderar, identificar, y solucionar esta situación, es de importancia el que se desarrolle un plan estratégico que mano en mano entre el médico y el hospital se desarrolle una nueva alianza(2).

A todo costo se debe evitar la confrontación entre los grupos administrativos del hospital y facultad ya que esto se refleja en la paz institucional y laboral. Estas diferencias pueden afectar otras áreas del hospital, tales como servicios de enfermería, donde se puede generar una atmósfera poco saludable para el trabajador.

Es de importancia que todos los grupos de gran significado en el hospital entiendan cuál es su rol de entendimiento y de sostén, y de responsabilidad hacia otros. La facultad del hospital tiene la responsabilidad primaria de asegurarse que se provee cuidado de calidad en el hospital. Esta es una responsabilidad que ha sido delegada a la facultad por la Junta de Directores o de Síndicos para su implantación, asesorados y con el sostén de la administración. Tanto los médicos como los Síndicos del Hospital, o los miembros de la Junta de Directores y su Administración tienen que estar conscientes de mejorar esta relación para así poder sobrevivir en un ambiente donde la prestación de servicios de salud es cambiante. Es esencial fortalecer lazos de comunicación y de enlace entre la facultad y la Institución.

Si se va a controlar el costo de los servicios médicos es necesario, que tanto los directores como administradores entiendan cuál es el comportamiento médico al hacer decisiones. Las decisiones de los médicos no son críticas desde el punto de vista clínico, paro hay que integrar esta situación clínica en el contexto de correr el hospital en una forma costo-efectiva.

Alexander y Morris han sugerido que el 70% de todos los gastos de un hospital están influidos por los médicos.

Los cambios que han ido ocurriendo en el ambiente de la prestación de servicios médicos han causado el que los hospitales analicen esta situación detenidamente, y estos cambios en la política de la prestación de servicios ha generado una serie de cambios en las operaciones de los hospitales. Entre ellas: disminuir la estadía promedio del paciente, minimizar las pruebas de diagnóstico, enfatizar y concentrar en aquellas áreas que sean más rentables para la institución en el área de especialización, obtener tecnología nueva y avanzada que ayude a minimizar los costos y que a la vez pueda capturar parte del mercado, la adopción de sistemas complejos y sofisticados de control, y la integración vertical de muchos servicios.(3)

Entendemos que el enfoque estratégico de los hospitales, algunos en forma más compleja y otros en forma menos compleja, ha sido la de desarrollar una estrategia, y establecer unos nexos de enlace positivo entre la facultad y el hospital. Sobresale de inmediato en este desarrollo de estrategia el énfasis de la buena calidad de servicios médicos, ya que no hay sustituto para calidad. Una facilidad médica que desarrolle una reputación por calidad está disminuyendo el riesgo financiero de impericia médica.

En esta nueva relación es de importancia mantener varios puntos en mente, entre ellos: promover la atención a los detalles operacionales que faciliten el que los médicos puedan ofrecer sus servicios minimizando el costo, enfatizar el cuidado médico que debe ser uno de calidad ofrecido por una facultad respetada que tenga accesibilidad a la nueva tecnología, a los pacientes, y a las relaciones con los médicos y los pacientes y los familiares. La participación del médico es componente gobernativo del hospital, participando en la Junta de Directores y en los diferentes comités de importancia para el hospital, ya que la representación de los médicos en los comités enfatiza su contribución a mejorar los servicios.

Para poder disminuir los costos operacionales del hospital, tenemos que enfatizar por lo menos en una estrategia que consiste de tres fases:

1. proveerle a los médicos ayuda directa e incorporar entre sus metas y objetivos del hospital su participación decisional en ofrecer los servicios de calidad al paciente. Esto se puede lograr a través de la Educación Continuada, consultas individuales y monitorías.
2. Revisar periódicamente las ejecutorias de los médicos en el hospital y que reciban retroalimentación.
3. Reevaluar los privilegios de admisión al hospital cuando un médico falla en ofrecer sus servicios, y no responde a los enfoques de mejorar y modificar su conducta.

Tenemos también que recalcar que en las modalidades de prestación de servicios médicos, sean éstas pecuniarias o no, los administradores también tienen que tener en mente cuáles son sus objetivos específicos y una vez establecidos, darle el sostén necesario para que los miembros de la organización puedan cumplir con estos objetivos. Cada uno de los administradores debe ser sensitivo a las metas de cada uno de los equipos de su organización y promover una operación libre de escollos que mejoren la oportunidad del éxito en la prestación de servicios médicos en una forma costo-efectiva en un ambiente que es altamente competitivo.(4)

Los hospitales y el sistema de prestación de servicios de salud continúan cambiando rápidamente en forma vertical y horizontal. Ya los hospitales están enfatizando en lo que ellos llaman "el énfasis en las líneas de producto", en la cual se trata de maximizar el efecto de unas áreas de producción en el hospital que permitan compensar por aquellas de pérdida. Para desarrollar este concepto es necesario el desarrollo de un equipo ejecutivo altamente sofisticado, que esté orientado hacia los nuevos enfoques de la medicina bajo el marco del liderazgo tradicional administrativo.

Algunos autores han examinado estas barreras que afectan la integración y colaboración en las empresas de salud. Cuatro factores emergen que diferencian los médicos de otras organizaciones. Hay unas diferencias culturales entre los médicos con su práctica clínica y la fase administrativa, la naturaleza del trabajo, los estilos de resolver los problemas, y la mentalidad profesional del médico.

Tradicionalmente el médico ha querido lo mejor, más comprensible, y la alta calidad para el cuidado de sus pacientes. Desafortunadamente, en los tiempos en que vivimos esta situación se había afectado por unas realidades económicas, y esto ofrece un reto para desarrollar un balance dinámico entre las necesidades del cuidado del paciente y las necesidades que tiene el sistema de salud para poder sobrevivir en un ambiente competitivo. Algunos médicos perciben que el énfasis en la costo-efectividad está fundado a base de afectar el cuidado de los pacientes.(5)

Es de suma importancia el que se transmita a los médicos el que se pueda desarrollar un sentimiento de cuáles son los roles y las funciones de las áreas administrativas para disminuir estos estereotipos y críticas.

Por otro lado, los administradores y otros ejecutivos tienen que expresar y desarrollar un mejor entendimiento del interés del médico en ofrecerle lo mejor a su paciente. Tradicionalmente el médico trabaja en su oficina privada, donde es la persona más importante profesionalmente. Así que sus patrones, ejecutorias, y comportamiento en la oficina privada son tolerados por sus asociados.

No obstante, en el hospital, donde hay un sistema de prestación de servicios de salud, el médico es uno de muchos especialistas. El "team" administrativo y la Junta de Directores tiene que balancear las demandas entre todas las especialidades dentro de la facultad médica. Esta interdependencia de los médicos con otros profesionales en el sistema de cuidado de salud se percibe por algunos médicos como que afecta tradicionalmente su autoridad en la facultad médica.

El médico, como el ingeniero, tiende a ver el mundo en términos de unas cosas discretas, racional, de causa y efecto, con la expectativa de que los problemas se pueden resolver a través de peritaje y lógica. Muchas veces, la naturaleza del trabajo clínico y la creación de asumir cosas desde el punto de vista lógico y clínico entran en conflicto con cuáles son las realidades operacionales de los sistemas de prestación de salud.

No obstante, es posible y se puede obtener una relación efectiva de sociedad y de enlace entre los médicos y las organizaciones de salud. Tenemos que reconocer que hay unas relaciones intrínsecas en la cultura en la forma de resolver el problema, y la mentalidad de los médicos y de los administradores. Pero el énfasis se debe dar en la relación que existe y que debe existir entre el médico y el administrador de desarrollar una estructura organizacional, de confianza y lealtad. Una relación efectiva entre médicos y administradores de servicios de salud tiene que contribuir al desarrollo de la prestación de los servicios médicos en el hospital; taller que utiliza el médico para poder prestar sus servicios en forma integral. Tenemos que continuar reforzando el enlace entre el médico y el hospital.

Revisado Noviembre 1992

Summary: The enviroment in the organizations responsible for Health Care delivery is undergoing significant change. The catalyst behind these changes are multifactorial in nature with economic, medico-legal, patient demographic and reimbursement issues playing a role.

For institutions and their medical faculty to remain competitive and finantially healthy it is critical that a sound, productive and mutually satisfying relationship between hospitals and their medical staff be nurtured.

Referencias:

1. **Kaiser, L.**, Survival Strategies for Not for Profit Hospitals, Hospital Progress 64, Dec. 1983:40.
2. **Austrey, P.** and **Thomas, D.**, Competitive Strategy in the Hospital Industry. health management Review II, No. 1986: 7-14.
3. **Alexander, J.**, and **Morrisdey, M.**, Hospital Physician Integration and Health Costs, Inquiry 25(3): 338-401, Fall 88.
4. **Smith, L., Reid, L., Land, N.**, Managing Hospital-Physician Relations: A Strategy Score Card, Physicians and Management in Health Care, Aspen 1992: 21-22.
5. Prontuario Médico Hospital San Pablo, Vol. 6 No. 9, Mayo 1992.

En el sublime candor del rostro
del creyente se vislumbra los reflejos
de la más honda sabiduría humana.

Ramón Mellado Parsons

Centro Médico



San Pablo

En Reconocimiento

a todos aquellos facultativos que ofrecieron su aportación económica para que este BOLETIN fuera publicado sin anuncios, la Junta de Directores del Centro Médico San Pablo agradece profundamente su ayuda; confirmamos una vez más que el desarrollo, avance y progreso de una institución está ligado al esfuerzo común de todos sus miembros.

Gracias mil...

Facultativos:

Acevedo, Tomás, M.D.
Alemañy, William, M.D.
Alvarez, Carlos, M.D.
Alvarez Febles, Miguel, M.D.
Arias, José, M.D.
Beauchamp, Pedro, M.D.
Bermúdez Segarra, José, M.D.
Betancourt, Félix, M.D.
Betancourt, Justino, M.D.
Betancourt Aquino, Benjamín, M.D.
Brito Arache, Rafael, M.D.
Campos, Rafael, M.D.
Cardona, Iván, M.D.
Carro Figueroa, Eric, M.D.
Castillo, Josué, M.D.
Chico, Francisco, M.D.
Cichowicz, Eduardo, M.D.
Cortés Figueroa, Gilberto, M.D.
Debs, Natalio, M.D.
Defendini Susoni, Pablo, M.D.
De León, Eduardo, M.D.
Del Valle, Carlos, M.D.
Díaz Rivera, Libia, M.D.
Díaz García, Dilia, M.D.
Díaz Vázquez, Rubén, M.D.
Dietrich, René, M.D.
Dubocq, Francis, M.D.
Fequiere, Charles, M.D.
Fernández, Kenel, M.D.
Franceschini, José, M.D.
Fuentes Aponte, Anselmo, M.D.
García Lowenski, M.D.
González, Víctor, M.D.
González Jové, Eduardo, M.D.
González Lebrón, Ana del Carmen, M.D.
Guerra, Ricardo, M.D.
Guzmán Virella, José, M.D.
Guzmán Freire, Julio, M.D.
Hernández Cott, Luis, M.D.
Hunter Mellado, Robert, M.D.
Igartúa Ponton, Juan, M.D.
Jiménez, Harry, M.D.
Juarbe, Charles, M.D.
Látimer, Carlos, M.D.
Longo, Fernando, M.D.
López De Victoria, José, M.D.
Lugo Piazza, Edwin, M.D.
Lladó, Iván, M.D.
Martínez Barroso, José R., M.D.
Martínez Colón, Manuel, M.D.
Maymí, José, M.D.
Mayol, Pedro M., M.D.
Medina Jaca, Sixto, M.D.
Mercado Arroyo, Alejandro, M.D.
Micheo, William, M.D.
Miranda Rivera, José, M.D.
Miranda Torres, Mario, M.D.
Miranda, María, M.D.
Miranda Casanova, Luis, M.D.
Mora Peraza, Edwin, M.D.
Najul, Zahira, M.D.
Nieves Díaz, Higinio, M.D.
Nieves De la Cruz, Carlos, M.D.
Olmedo, Luis F., M.D.
Ortiz Valladares, Héctor, M.D.
Otero Viera, José, M.D.
Pabón Nevárez, Ramón, M.D.
Pereyó, José A., M.D.
Pérez de Otero, Naydamar, M.D.
Pérez Villamil, Rafael, M.D.
Pérez Guma, José, M.D.
Pérez Linares, José , M.D.
Pesante Pinto, José L., M.D.
Quintana, Humberto, M.D.
Ramírez, Rainier, M.D.
Ramos Cruz, Alberto, M.D.
Ramos Rodríguez, Luis, M.D.
Rivera Ofray, Críspulo, M.D.
Rivera Rivera, Idelfonso, M.D.
Rivera Del Río, José, M.D.
Rivera Torres, Fernando, M.D.
Rivera Valdés, José, M.D.
Rodríguez Díaz, Oscar A., M.D.
Sánchez Borrero, René, M.D.
Santini Martínez, Ramón, M.D.
Segura Nieves, Enrique, M.D.
Toro Grajales, Ismael, M.D.
Vilaró Nelms, James, M.D.
Vilaró Nelms, Juan, M.D.
Zayas Toro, Ilia, M.D.
Zerbí Ortiz, Alfonso, M.D.

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

BOLETIN

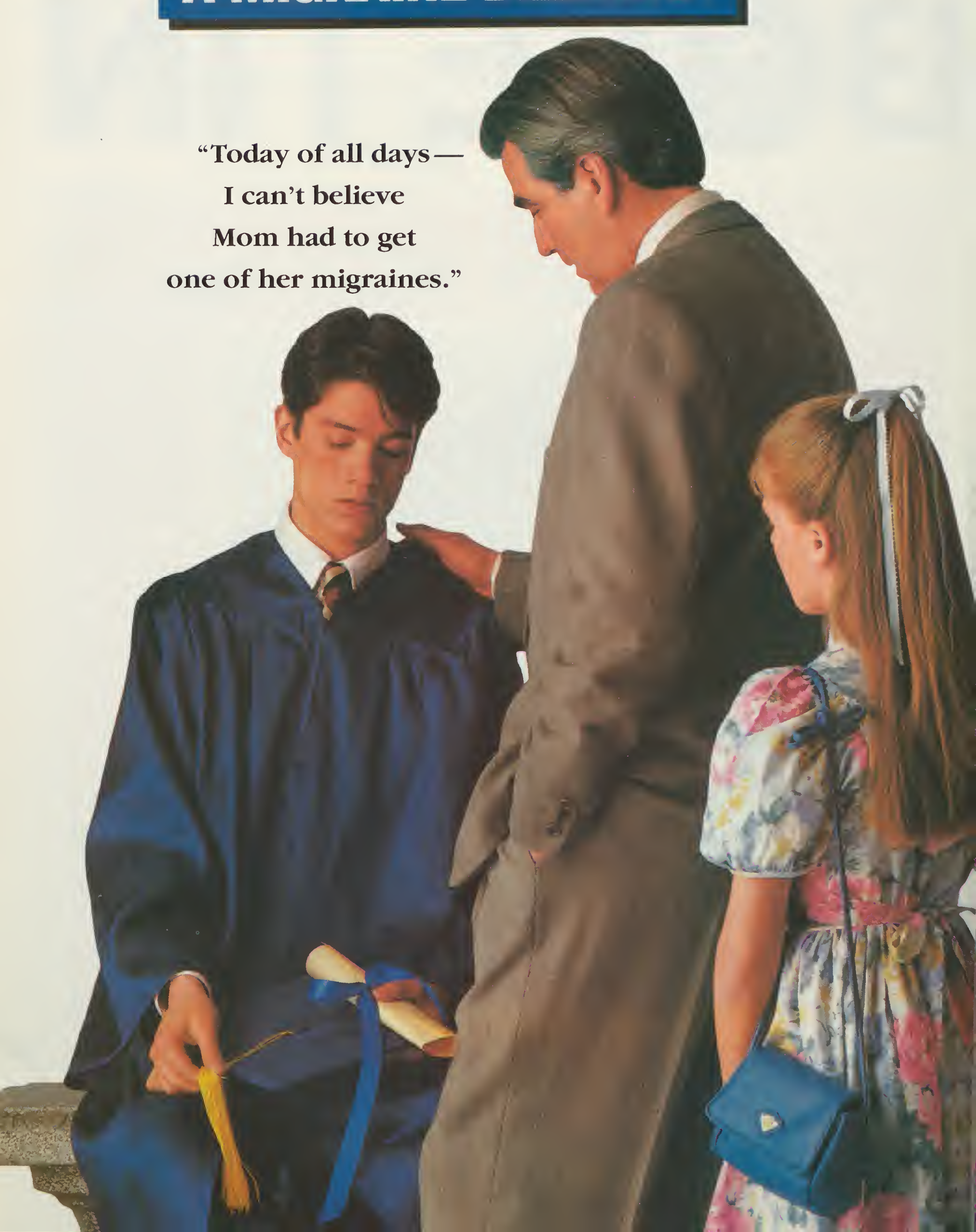
Convención • Ponce 1992



GLAXO RESEARCH AWARD

VOL. 84 • NUM. 11
NOVIEMBRE 1992

A MIGRAINE DILEMMA



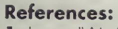
"I'd give anything to be with Scott today, but what could I do? Between the pain and the nausea, I can barely move."

Migraine is more than a headache.
Recent research has revealed that migraine is a complex, multisymptom disorder of neurobiological origin.[1,2] Although various theories have been proposed regarding the exact physiological mechanism of migraine, the practical patient presentation has become increasingly clear: headache is only one aspect of the total migraine symptom complex. Nausea, vomiting, and light and sound sensitivity also contribute to the disabling nature of migraine. And that disability means people in the migraine patient's world suffer too—family, friends, coworkers.

Current estimates indicate that over 11 million Americans suffer from migraine with moderate to severe disability[3]... and the prevalence of migraine is on the rise.[4] Yet, the sad fact is only one out of three migraine sufferers is actually under a physician's care.[5] Many have resigned themselves to coping on their own.

Fortunately, research may offer new hope to migraine sufferers.
Results of this research have given us new insights into the neurobiological basis of migraine... and new hope for migraine patients.





References:
1. Lance JW. 5-Hydroxytryptamine and its role in migraine. *Eur Neurol.* 1991;31:279-281. **2.** Lance JW. A concept of migraine and the search for the ideal headache drug. *Headache.* January 1990;30:17-23 **3.** Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA.* January 1992; 267:64-69 **4.** Prevalence of chronic migraine headaches—United States, 1980-1989. *MMWR.* May 1991;40:331, 337-338. **5.** Data on file, Glaxo Inc.

CERENEX™
PHARMACEUTICALS
DIVISION OF GLAXO PUERTO RICO
Research Triangle Park, NC 27709

IMX175 Printed in USA June 1992



OFICINAS ADMINISTRATIVAS

Asociación Médica de Puerto Rico
Ave. Fernández Juncos Núm. 1305 - Apartado 9387
Santurce, Puerto Rico 00908 • (809) 721-6969

SUBSCRIPCIONES Y ANUNCIOS

Asociación Médica de Puerto Rico
Apartado 9387, Santurce, P.R. 00908 • (809) 721-6969

Publicación mensual $40 anuales. El Boletín se distribuye a todos los miembros de la Asociación Médica de Puerto Rico como parte de su cuota anual.
Todo anuncio que se publique en el Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico deberá cumplir con las normas establecidas por la Asociación Médica de Puerto Rico y la Asociación Médica Americana.
La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por los productos o servicios anunciados. La publicación de los mismos no necesariamente implica el endoso de la Asociación Médica de Puerto Rico.
Todo anuncio para ser publicado debe reunir las normas establecidas por la publicación. Todo material debe entregarse listo para la imprenta y con sesenta días con anterioridad a su publicación. La AMPR no se hará responsable por material y/o artículos que no cumplan con estos requisitos.

U.S.A. Advertising Representative
State Medical Journal Advt. Bureau
711 South Blvd. Oak Park, Illinois, 60302

Todo artículo recibido y/o publicado está sujeto a las normas y reglamentos de la Asociación Médica de Puerto Rico. Ningún artículo que haya sido previamente publicado será aceptado para esta publicación. La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por las opiniones expresadas o puntos de vista vertidos por los autores, a menos que esta opinión esté claramente expresada y/o definida dentro del contexto del artículo.

Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico is published monthly for $40.00 per year by Asociación Médica de Puerto Rico. 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. 9387, Santurce, P.R. 00908.
"POSTMASTER" Send address changes to Boletín Asociación Médica de Puerto Rico, 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. Box 9387, Santurce, P.R. 00908
Second Class postage paid at San Juan, Puerto Rico.

USPS-060000

Catalogado en Cumulative Index e Index Medicus.
Listed in Cumulative Index and Index Medicus.

Contenido



FUNDADO 1903

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO
1902

Columna del Editor
Editors Colum

Esta edición especial de Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico nos presenta los trabajos sometidos al Premio Glaxo Research Award para el año 1992. Los mismos se publican tal y como fueron sometidos por los autores al momento de concursar.

Por vez primera se realiza esta actividad realizada por residentes, internos y estudiantes de medicina que acceden al Primer Glaxo Research Award instituido este año por nuestra Asociación Médica de Puerto Rico y la Compañía Glaxo de P.R., y cuyo panel seleccionador nos honramos en presidir.

Nuestra revista científica se ha caracterizado por presentar los esfuerzos investigativos realizados en nuestra isla, al igual que algunas colaboraciones del exterior, mostrando nuestro nivel y sirviendo de vehículo informador de los trabajos científicos de nuestros profesionales por espacio de 89 años.

Hasta este momento nunca habíamos tenido una aportación tan extensa de trabajos clínicos por compañeros en formación. Es halagador ver trabajos preparados por médicos en formación que comienzan a hacer pinitos investigativos con temas preponderantes y de relevancia.

Por decisión unánime del panel evaluador se declara desierto el primer premio y la mención honorífica, distribuyendo la premiación a tres finalistas meritorios, cuyos trabajos destacan entre los presentados, considerando los evaluadores que los mismos ameritan un reconocimiento por igual. Estos trabajos son, en orden alfabético: Efectividad de los corticosteroides a corto plazo en pacientes puertorriqueños con asma bronquial aguda, Manejo de fiebre en niños: conocimiento y prácticas de un grupo de encargados en un centro de medicina de familia, y Prevalencia de obesidad y condiciones asociadas en un centro de medicina de familia.

Confiamos que para el próximo año se presenten más trabajos inéditos, con una metodología, materiales, métodos, conclusiones y referencias pertinentes, que favorezcan el tema tratado y logren llevar el mensaje deseado, calificando para el Primer Premio y Mención Honorífica.

Los investigadores más maduros del país deberán estimular a nuestros médicos en formación a encaminarse en este camino, orientándolos y proveyéndole guías en la preparación de los mismos.

El Glaxo Research Award será entregado en nuestra Convención Anual a celebrarse del 18 al 22 de noviembre del presente año. Los ganadores serán presentados en la misma.

Agradecemos a los participantes su esfuerzo y a los evaluadores que han participado en forma desinteresada y totalmente gratuita, por lo que les felicitamos por su labor y colaboración.

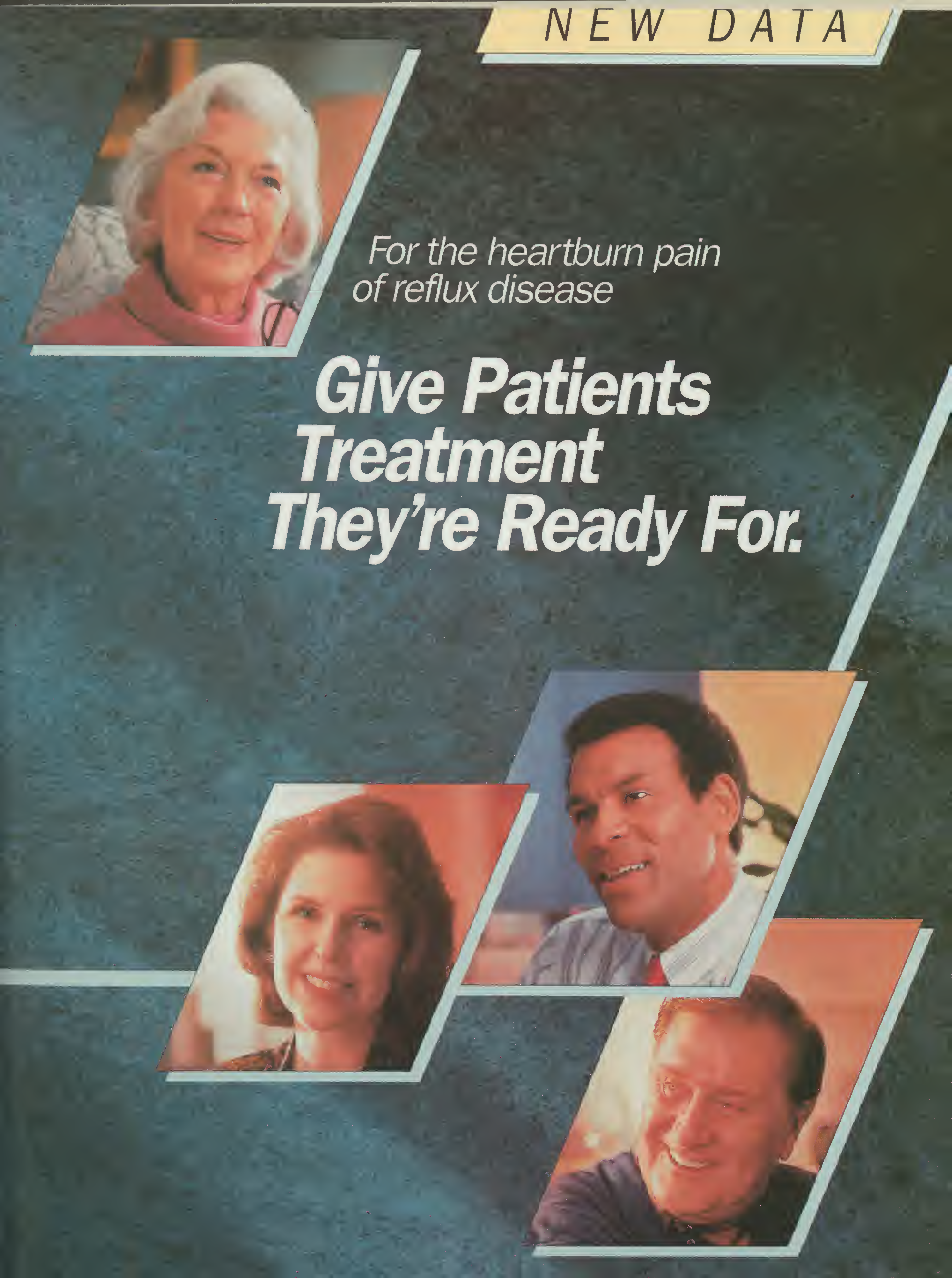
A la Compañía Glaxo Puerto Rico, al Dr. Jaime Arbizu, Medical Liaison, al Sr. Carlos Quiñones, Director de Glaxo en P.R. y al Sr. Eduardo Cortés, "Product Manager", nuestra felicitación y encomio por haber seleccionado a la Asociación Médica de P.R. y al Boletín para la organización de este premio que confiamos se repita cada año.

Adolfo Pérez-Comas, M.D., Ph.D.

Nuestra Portada
Our Cover



Histórico y pintoresco Parque de Bombas de La Señorial, Ciudad de Ponce, cortesía de la Oficina del Coronel Jorge L. Collazo Torres.



NEW DATA
For the heartburn pain
of reflux disease
Give Patients
Treatment
They're Ready For.

Zantac® 150 Tablets
(ranitidine hydrochloride)

Zantac® 300 Tablets
(ranitidine hydrochloride)

Zantac® Syrup
(ranitidine hydrochloride)

PRODUCT INFORMATION

DESCRIPTION: The active ingredient in Zantac® 150 Tablets, Zantac® 300 Tablets, and Zantac® Syrup is ranitidine hydrochloride (HCl), a histamine H_2-receptor antagonist. Chemically it is N[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine, HCl. It has the following structure:

$$(CH_3)_2NCH_2-\text{[furan ring, O]}-CH_2SCH_2CH_2NH-C(=CHNO_2)-NHCH_3 \cdot HCl$$

The empirical formula is $C_{13}H_{22}N_4O_3S{\cdot}HCl$, representing a molecular weight of 350.87.

Ranitidine HCl is a white to pale yellow, granular substance that is soluble in water. It has a slightly bitter taste and sulfurlike odor.

Each Zantac 150 Tablet for oral administration contains 168 mg of ranitidine HCl equivalent to 150 mg of ranitidine. Each tablet also contains the inactive ingredients FD&C Yellow No. 6 Aluminum Lake, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, titanium dioxide, triacetin, and yellow iron oxide.

Each Zantac 300 Tablet for oral administration contains 336 mg of ranitidine HCl equivalent to 300 mg of ranitidine. Each tablet also contains the inactive ingredients croscarmellose sodium, D&C Yellow No. 10 Aluminum Lake, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, titanium dioxide, and triacetin.

Each 1 mL of Zantac Syrup contains 16.8 mg of ranitidine HCl equivalent to 15 mg of ranitidine. Zantac Syrup also contains the inactive ingredients alcohol (7.5%), butylparaben, dibasic sodium phosphate, hydroxypropyl methylcellulose, peppermint flavor, monobasic potassium phosphate, propylparaben, purified water, saccharin sodium, sodium chloride, and sorbitol.

CLINICAL PHARMACOLOGY: Zantac® is a competitive, reversible inhibitor of the action of histamine at the histamine H_2-receptors, including receptors on the gastric cells. Zantac does not lower serum Ca^{++} in hypercalcemic states. Zantac is not an anticholinergic agent.

INDICATIONS AND USAGE: Zantac® is indicated in:

1. Short-term treatment of active duodenal ulcer. Most patients heal within 4 weeks. Studies available to date have not assessed the safety of ranitidine in uncomplicated duodenal ulcer for periods of more than 8 weeks.
2. Maintenance therapy for duodenal ulcer patients at reduced dosage after healing of acute ulcers. No placebo-controlled comparative studies have been carried out for periods of longer than 1 year.
3. The treatment of pathological hypersecretory conditions (e.g., Zollinger-Ellison syndrome and systemic mastocytosis).
4. Short-term treatment of active, benign gastric ulcer. Most patients heal within 6 weeks and the usefulness of further treatment has not been demonstrated. Studies available to date have not assessed the safety of ranitidine in uncomplicated, benign gastric ulcer for periods of more than 6 weeks.
5. Treatment of GERD. Symptomatic relief commonly occurs within 1 or 2 weeks after starting therapy with Zantac 150 mg b.i.d.
6. Treatment of endoscopically diagnosed erosive esophagitis. Healing of endoscopically diagnosed erosive esophagitis occurs at 4 weeks (47%), 8 weeks (71%), and 12 weeks (84%) of therapy with Zantac 150 mg q.i.d. Symptomatic relief of heartburn commonly occurs within 24 hours of therapy initiation with Zantac.

Concomitant antacids should be given as needed for pain relief to patients with active duodenal ulcer; active, benign gastric ulcer; hypersecretory states; GERD; and erosive esophagitis.

CONTRAINDICATIONS: Zantac® is contraindicated for patients known to have hypersensitivity to the drug.

PRECAUTIONS:

General: 1. Symptomatic response to Zantac® therapy does not preclude the presence of gastric malignancy.
2. Since Zantac is excreted primarily by the kidney, dosage should be adjusted in patients with impaired renal function (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). Caution should be observed in patients with hepatic dysfunction since Zantac is metabolized in the liver.

Laboratory Tests: False-positive tests for urine protein with Multistix® may occur during Zantac therapy, and therefore testing with sulfosalicylic acid is recommended.

Drug Interactions: Although Zantac has been reported to bind weakly to cytochrome P-450 *in vitro*, recommended doses of the drug do not inhibit the action of the cytochrome P-450-linked oxygenase enzymes in the liver. However, there have been isolated reports of drug interactions that suggest that Zantac may affect the bioavailability of certain drugs by some mechanism as yet unidentified (e.g., a pH-dependent effect on absorption or a change in volume of distribution).

Zantac® 150 and 300 (ranitidine hydrochloride) Tablets
Zantac® (ranitidine hydrochloride) Syrup

Increased or decreased prothrombin times have been reported during concurrent use of ranitidine and warfarin. However, in human pharmacokinetic studies with dosages of ranitidine up to 400 mg per day, no interaction occurred; ranitidine had no effect on warfarin clearance or prothrombin time. The possibility of an interaction with warfarin at dosages of ranitidine higher than 400 mg per day has not been investigated.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: There was no indication of tumorigenic or carcinogenic effects in life-span studies in mice and rats at dosages up to 2,000 mg/kg per day.

Ranitidine was not mutagenic in standard bacterial tests (*Salmonella*, *Escherichia coli*) for mutagenicity at concentrations up to the maximum recommended for these assays.

In a dominant lethal assay, a single oral dose of 1,000 mg/kg to male rats was without effect on the outcome of two matings per week for the next 9 weeks.

Pregnancy: ***Teratogenic Effects: Pregnancy Category B:*** Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 160 times the human dose and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to Zantac. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nursing Mothers: Zantac is secreted in human milk. Caution should be exercised when Zantac is administered to a nursing mother.

Pediatric Use: Safety and effectiveness in children have not been established.

Use in Elderly Patients: Ulcer healing rates in elderly patients (65-82 years of age) were no different from those in younger age-groups. The incidence rates for adverse events and laboratory abnormalities were also not different from those seen in other age-groups.

ADVERSE REACTIONS: The following have been reported as events in clinical trials or in the routine management of patients treated with Zantac®. The relationship to Zantac therapy has been unclear in many cases. Headache, sometimes severe, seems to be related to Zantac administration.

Central Nervous System: Rarely, malaise, dizziness, somnolence, insomnia, and vertigo. Rare cases of reversible mental confusion, agitation, depression, and hallucinations have been reported, predominantly in severely ill elderly patients. Rare cases of reversible blurred vision suggestive of a change in accommodation have been reported. Rare reports of reversible involuntary motor disturbances have been received.

Cardiovascular: As with other H_2-blockers, rare reports of arrhythmias such as tachycardia, bradycardia, atrioventricular block, and premature ventricular beats.

Gastrointestinal: Constipation, diarrhea, nausea/vomiting, abdominal discomfort/pain, and rare reports of pancreatitis.

Hepatic: In normal volunteers, SGPT values were increased to at least twice the pretreatment levels in 6 of 12 subjects receiving 100 mg q.i.d. intravenously for 7 days, and in 4 of 24 subjects receiving 50 mg q.i.d. intravenously for 5 days. There have been occasional reports of hepatitis, hepatocellular or hepatocanalicular or mixed, with or without jaundice. In such circumstances, ranitidine should be immediately discontinued. These events are usually reversible, but in exceedingly rare circumstances death has occurred.

Musculoskeletal: Rare reports of arthralgias.

Hematologic: Blood count changes (leukopenia, granulocytopenia, and thrombocytopenia) have occurred in a few patients. These were usually reversible. Rare cases of agranulocytosis, pancytopenia, sometimes with marrow hypoplasia, and aplastic anemia and exceedingly rare cases of acquired immune hemolytic anemia have been reported.

Endocrine: Controlled studies in animals and man have shown no stimulation of any pituitary hormone by Zantac and no antiandrogenic activity, and cimetidine-induced gynecomastia and impotence in hypersecretory patients have resolved when Zantac has been substituted. However, occasional cases of gynecomastia, impotence, and loss of libido have been reported in male patients receiving Zantac, but the incidence did not differ from that in the general population.

Integumentary: Rash, including rare cases suggestive of mild erythema multiforme, and, rarely, alopecia.

Other: Rare cases of hypersensitivity reactions (e.g., bronchospasm, fever, rash, eosinophilia), anaphylaxis, angioneurotic edema, and small increases in serum creatinine.

OVERDOSAGE: There has been limited experience with overdosage. Reported acute ingestions of up to 18 g orally have been associated with transient adverse effects similar to those encountered in normal clinical experience (see ADVERSE REACTIONS). In addition, abnormalities of gait and hypotension have been reported.

When overdosage occurs, the usual measures to remove unabsorbed material from the gastrointestinal tract, clinical monitoring, and supportive therapy should be employed.

Studies in dogs receiving dosages of Zantac® in excess of 225 mg/kg per day have shown muscular tremors, vomiting, and rapid respiration. Single oral doses of 1,000 mg/kg in mice and rats were not lethal. Intravenous LD_{50} values in mice and rats were 77 and 83 mg/kg, respectively.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Active Duodenal Ulcer: The current recommended adult oral dosage of Zantac® for duodenal ulcer is 150 mg or 10 mL (2 teaspoonfuls equivalent to 150 mg of ranitidine) twice daily. An alternate dosage of 300 mg or 20 mL (4 teaspoonfuls equivalent to 300 mg of ranitidine) once daily at bedtime can be used for patients in whom dosing convenience is important. The advantages of one treatment regimen compared to the other in a particular patient population have yet to be demonstrated (see Clinical Trials: *Active Duodenal Ulcer*). Smaller doses have been shown to be equally effective in inhibiting gastric acid secretion in US studies, and several foreign trials have shown that 100 mg b.i.d. is as effective as the 150-mg dose.

Antacid should be given as needed for relief of pain (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics).

Maintenance Therapy: The current recommended adult oral dosage is 150 mg or 10 mL (2 teaspoonfuls equivalent to 150 mg of ranitidine) at bedtime.

Pathological Hypersecretory Conditions (such as Zollinger-Ellison syndrome): The current recommended adult oral dosage is 150 mg or 10 mL (2 teaspoonfuls equivalent to 150 mg of ranitidine) twice a day. In some patients it may be necessary to administer Zantac 150-mg doses more frequently. Dosages should be adjusted to individual patient needs, and should continue as long as clinically indicated. Dosages up to 6 g per day have been employed in patients with severe disease.

Benign Gastric Ulcer: The current recommended adult oral dosage is 150 mg or 10 mL (2 teaspoonfuls equivalent to 150 mg of ranitidine) twice a day.

GERD: The current recommended adult oral dosage is 150 mg or 10 mL (2 teaspoonfuls equivalent to 150 mg of ranitidine) twice a day.

Erosive Esophagitis: The current recommended adult oral dosage is 150 mg or 10 mL (2 teaspoonfuls equivalent to 150 mg of ranitidine) four times a day.

Dosage Adjustment for Patients With Impaired Renal Function: On the basis of experience with a group of subjects with severely impaired renal function treated with Zantac, the recommended dosage in patients with a creatinine clearance less than 50 mL per minute is 150 mg or 10 mL (2 teaspoonfuls equivalent to 150 mg of ranitidine) every 24 hours. Should the patient's condition require, the frequency of dosing may be increased to every 12 hours or even further with caution. Hemodialysis reduces the level of circulating ranitidine. Ideally, the dosing schedule should be adjusted so that the timing of a scheduled dose coincides with the end of hemodialysis.

HOW SUPPLIED: Zantac® 150 Tablets (ranitidine HCl equivalent to 150 mg of ranitidine) are peach, film-coated, five-sided tablets embossed with "ZANTAC 150" on one side and "Glaxo" on the other. They are available in bottles of 60 (NDC 0173-0344-42) and 100 (NDC 0173-0344-09) tablets and unit dose packs of 100 (NDC 0173-0344-47) tablets.

Zantac® 300 Tablets (ranitidine HCl equivalent to 300 mg of ranitidine) are yellow, film-coated, capsule-shaped tablets embossed with "ZANTAC 300" on one side and "Glaxo" on the other. They are available in bottles of 30 (NDC 0173-0393-40) tablets and unit dose packs of 100 (NDC 0173-0393-47) tablets.

Store between 15° and 30°C (59° and 86°F) in a dry place. Protect from light. Replace cap securely after each opening.

Zantac® Syrup, a clear, peppermint-flavored liquid, contains 16.8 mg of ranitidine HCl equivalent to 15 mg of ranitidine per 1 mL in bottles of 16 fluid ounces (one pint) (NDC 0173-0383-54).

Store between 4° and 25°C (39° and 77°F). Dispense in tight, light-resistant containers as defined in the USP/NF.

May 1992
2100B

Glaxo
GLAXO PUERTO RICO



Zantac® 150 Tablets/Zantac® 300 Tablets:
Glaxo Pharmaceuticals, Research Triangle Park, NC 27709

Zantac® Syrup:
Manufactured for Glaxo Pharmaceuticals
Research Triangle Park, NC 27709
by Roxane Laboratories, Inc., Columbus, OH 43216

Editoriales/ Editorials

"Glaxo Research Award"

Al referirnos a la medicina podemos concluir que existen diferentes áreas que entrelazadas van dando forma a todo el concepto médico. Podemos pensar en la fase de tratamiento, pero no sin antes haber pasado por la fase crítica del diagnóstico. De igual manera podemos pensar en el tratamiento de elección pero no sin antes meditar para poder seleccionar aquellas alternativas que más convengan al paciente. Podemos ver entonces que todos estos conceptos dependen entre sí logrando una integración que a corto o largo plazo beneficia al médico, al paciente y los familiares de éste.

Antes de llegar a la fase de diagnóstico o tratamiento, existe un área muy importante la cual representa la fundación misma de la medicina. Me refiero directamente a la investigación científica. A través de dicha actividad, hombres y mujeres ilustres como Luis Pasteur, Pierre Curie, Alexander Fleming, Marie Curie y otros, pudieron dejar una huella en la historia de la medicina. Más que una huella, un legado que vino a resolver grandes necesidades terapéuticas a la humanidad. En su época, a muchos de estos investigadores se les llegó a menospreciar por sus teorías y formas de ver nuevas posibilidades. Gracias a su persistencia, aquellas teorías fueron comprobadas a través de la investigación científica, permitiendo que millones de seres humanos alcanzaran una mejor salud.

Hoy la investigación científica continúa haciendo grandes aportaciones a la medicina moderna. Los investigadores del pasado indirectamente continúan motivando al médico de hoy para que descubra nuevas y mejores formas de tratamiento.

El investigador científico se ha convertido en aquella persona que brinda la esperanza de una mejor salud para la humanidad. Es la investigación científica la que pone al alcance del médico un nuevo concepto terapéutico, un mejor tratamiento y mayor seguridad en el manejo de un paciente.

Glaxo Puerto Rico se siente enorgullecido en aportar a la investigación científica que se lleva a cabo en nuestro país. Felicitamos a aquellos médicos que sacrifican sus vidas muchas veces dejando a un lado áreas personales de mucha importancia para dedicarse al bienestar de la humanidad. Estos son los Luis Pasteur o Marie Curie de nuestro tiempo. A cada uno de ellos nuestro más profundo agradecimiento por su continúa aportación a la buena salud del futuro.

Glaxo Puerto Rico además de felicitarles, siente el compromiso de continuar aportando de alguna manera con esta causa para una mejor medicina.

Carlos M. Quiñones
Director

12 de agosto de 1992

DIRECTORES DE EDUCACION MEDICA
HOSPITALES DE PR

José C. Román De Jesús, M.D.
Presidente AMPR

GLAXO RESEARCH AWARD

La Asociación Médica de Puerto Rico con el auspicio de Glaxo Pharmaceutical han establecido el "Glaxo Research Award". Se hace necesario el desarrollar, establecer y estimular la investigación científica en el campo de la salud. Se presenta la oportunidad de premiar los trabajos que por su calidad e importancia sean merecedores de este reconocimiento.

Son elegibles para evaluación todos los trabajos de internos y residentes que sean miembros de un programa reconocido por el Tribunal Examinador de Médicos de Puerto Rico.

La redacción y presentación de los trabajos seguirá las directrices que rigen para los escritos sometidos a la revista Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico. La evaluación de los trabajos estará a cargo de un panel nombrado por el Presidente de la Asociación Médica de Puerto Rico para el año 1992. La fecha límite de entrega para evaluación es el 1ro. de octubre de 1992 (inclusive). Se otorgará un primer premio y una mención honorífica. El primer premio consiste en la cantidad de mil quinientos dólares; el segundo premio será de mil dólares. Ambos premios conllevan también la entrega de placas a los premiados y placas al Departamento en el cual se desempeñaban cuando desarrollaron su estudio. Estos reconocimientos serán entregados el 19 de noviembre de 1992, en los actos de apertura de la Convención de la Asociación Médica de Puerto Rico, en Ponce.

Favor de enviar los escritos a la Asociación Médica de Puerto Rico, PO Box 9387, San Juan, Puerto Rico 00908-9387, a la atención del Dr. Adolfo Pérez Comas, Presidente de la Junta Editora del Boletín.

José C. Román de Jesús, M.D.
Presidente Asociación Médica de P.R.

Editoriales/ Editorials

Convocatoria al Premio

Este número del Boletín, nuestra revista de divulgación científica, está dedicada a la publicación de los trabajos más significativos presentados al "Glaxo Research Award", concurso de premiación por excelencia en el trabajo investigativo de los médicos que se encuentran realizando su formación de post-grado en las instituciones hospitalarias de Puerto Rico. No podemos continuar sin agradecer a la empresa "Glaxo", quien gentilmente donara los premios e impulsara el evento; al VicePres. de la Asociación Médica de Puerto Rico, Dr. Miguel Echevarría, quien fue la persona responsable de sentar las bases del mismo y a la Junta Editora de la Revista, dirigida por el Dr. Adolfo Pérez Comas quien tomó la responsabilidad de evaluar y otorgar los premios a los médicos que lo merecieran, reconociendo además lo impactante de este proyecto.

Si nos sentamos a significar la importancia del mismo, veremos, sin lugar a dudas el impulso que se obtiene en un campo del que nos hemos olvidado, parcialmente, tan necesario en la formación académica de los médicos del futuro.

He aquí la muestra de la capacidad de los mismos. Disfrútenlos.

José C. Román de Jesús, M.D.
Presidente Asociación Médica de P.R.

Panel Premio Glaxo Research Award 1992

Adolfo Pérez-Comas, M.D., Ph.D. - Presidente
José Ramírez Rivera, M.D., Secretario

Miembros

Manuel Canabal López, M.D.
Esteban Linares Rivera, M.D.
Pedro M. Mayol, M.D.
Elí A. Ramírez, M.D.
José Rigau Pérez, M.D.
Rosa C. Román Carlo, M.D.
Eduardo Santiago Delpín, M.D.

Evaluadores independientes:

Juan Aranda, M.D.
José Cangiano, M.D.
María de los A. del Río, M.D.
Eleanore Jiménez, M.D.
Enrique Vázquez Quintana, M.D.

Manejo de Fiebre en Niños: Conocimiento y Prácticas de un Grupo de Encargados en un Centro de Medicina de Familia

Margarita Collazo, M.D.

Resumen: Durante tres semanas consecutivas se administró un cuestionario a un total de 149 padres o encargados que llevaron niños menores de 13 años al Centro de Medicina de Familia del Hospital Dr. Pila. Se obtuvo información relacionada con el conocimiento sobre la definición y manejo de fiebre en niños.

Se encontraron participantes que desconocen a partir de qué temperatura se considera fiebre. Como consecuencia pudiera haber niños tratados innecesariamente por temperaturas que son normales. Otros no reconocen lo que es fiebre alta y tardan mucho en comenzar tratamiento.

Los hallazgos de estudio son consistente con la idea de que existe un pobre conocimiento sobre que es fiebre y su manejo, lo cual sugiere la necesidad de un programa de educación.

Introducción

La fiebre se define como un aumento en la temperatura oral mayor de 37.5°C (99.5°F) ó 38°C (100.4°F) rectal.[1] Es una de las quejas más comunes que encontramos en nuestra población de pacientes pediátricos. A menudo nos encontramos con padres preocupados excesivamente con temperaturas que no consideramos fiebre alta. En otros casos encontramos niños con temperaturas altas en quienes no se ha iniciado el tratamiento apropiado en la casa. Esto nos hace pensar que puede haber un pobre conocimiento sobre qué es fiebre y su tratamiento. Esta situación puede afectar la utilización de los servicios de salud.

En este estudio se pretende explorar cuáles son las prácticas de manejo de fiebre y el conocimiento sobre fiebre en un grupo de padres o encargados con niños menores de 13 años usuarios del Centro de Medicina de Familia del Hospital Dr. Pila en Ponce.

Materiales y Método

Durante tres semanas consecutivas se identificaron padres o encargados que llevaban a su niño menor de 13 años al Centro de Medicina de Familia para visita médica por una condición aguda o para mantenimiento de salud. Nos referiremos a los padres o encargados como participantes.

Se le adminstró voluntariamente un cuestionario que fue completado en la sala de espera mientras esperaban la evaluación médica. El cuestionario constaba de 17 preguntas; algunas de selección múltiple, otras preguntas abiertas. que tomaba aproximadamente cinco minutos para completar. El cuestionario fue adaptado de un instrumento utilizado en las clínicas de Pediatría del Kaiser Permanente Medical Center en California.[2]

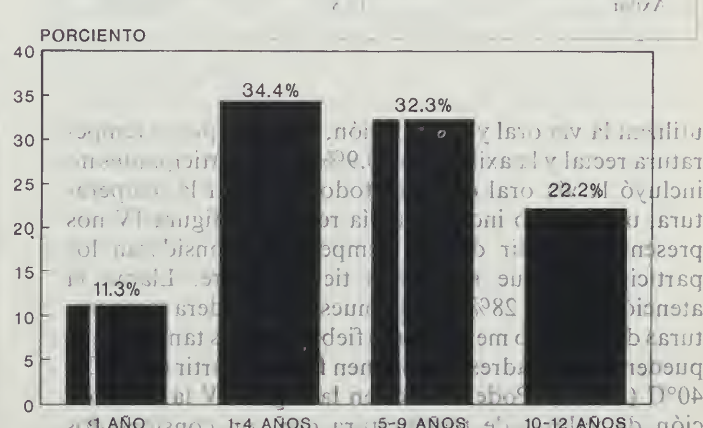
Las preguntas incluían información sobre edad del niño, edad del participante, escolaridad de participante, métodos usados para tomar la temperatura, definiciones de fiebre y de fiebre alta, condiciones asociadas a fiebre, temperatura sobre la cual se comienza el tratamiento para fiebre, frecuencia con que se toma la temperatura, frecuencia con que se administran los medicamentos y métodos de tratamiento.

Resultados

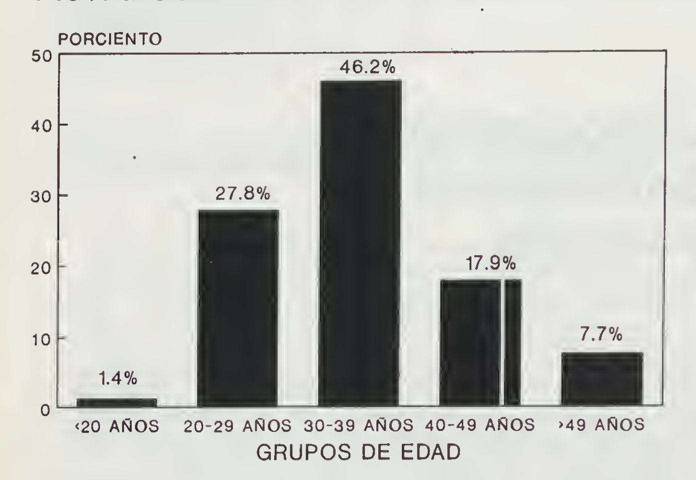
El total de la muestra fue de 149 participantes. En la Figura I se presenta la distribución de edad de los niños incluidos en el estudio. El promedio de edad fue de cinco (5) años. Más de la mitad de la población estudiada tenía de uno a nueve años de edad.

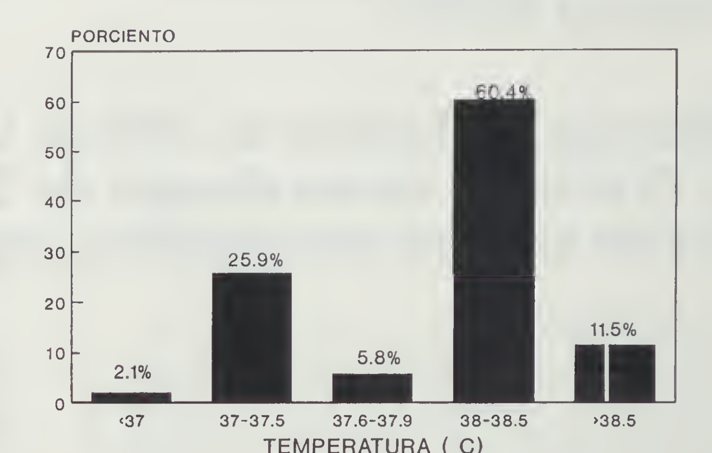
La Figura II presenta la distribución de edad de los participantes. El alcance fue entre los 19 a 70 años de edad con un promedio de 34 años. Encontramos un 46.2% entre los 30 a 39 años. La escolaridad de los participantes en su mayoría era de escuela superior o más, con sólo un 11.2% con escolaridad menor de décimo grado (Figura III).

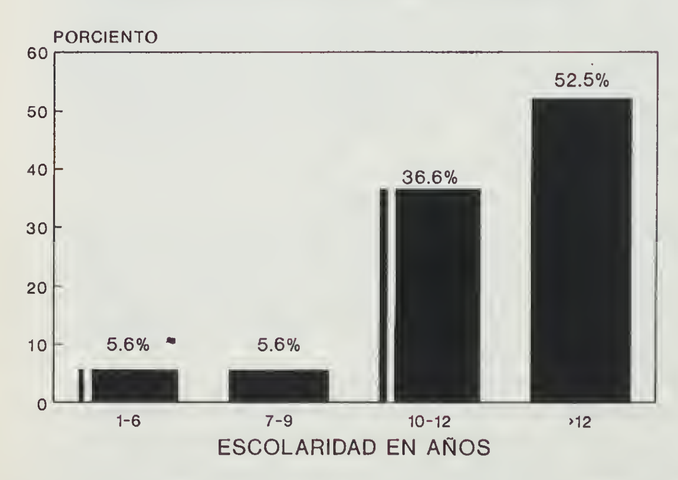
La frecuencia con que se utilizan los diferentes métodos de tomar la temperatura se demuestra en la Tabla I. Encontramos que más frecuentemente se



Programa de Residencia en Medicina de Familia Hospital Dr. Pila. Ponce Puerto Rico







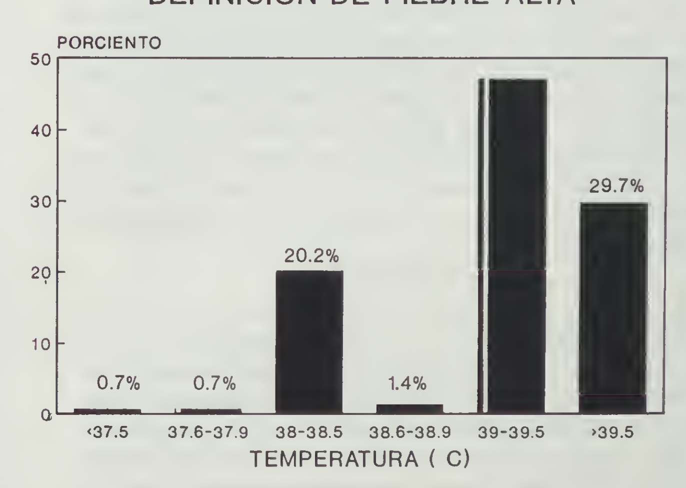


Tabla I

Métodos de Tomar la Temperatura

Métodos	Porciento	Frecuencia
Boca	59.1	88/149
Tocarlo	59.1	88/149
Rectal	35.6	53/149
Axilar	16.8	25/149

utilizan la vía oral y la palpación, seguidos por la temperatura rectal y la axilar. Un 40.9% de los participantes no incluyó la vía oral como método de tomar la temperatura; un 64% no incluyó la vía rectal. La figura IV nos presenta a partir de que temperatura consideran los participantes que sus niños tienen fiebre. Llama la atención que un 28% de esta muestra considera temperaturas de 37.5°C o menos como fiebre. Vemos también que pueden haber padres que definen fiebre a partir de 39°C a 40°C (11.5%). Podemos ver en la Figura V la distribución de valores de temperatura que son considerados como fiebre alta para los participantes de este estudio.

La Tabla II presenta información relacionada con el conocimiento sobre complicaciones asociadas a fiebre. En su mayoría los participantes identificaron la infección de oido y la infección de garganta como condiciones asociadas a fiebre. Sin embargo, pulmonía solo fue considerada como posible etiología de fiebre por un 71.4% de los participantes. Las alergias fueron consideradas como causas de fiebre por un 24.5% de los paticipantes.

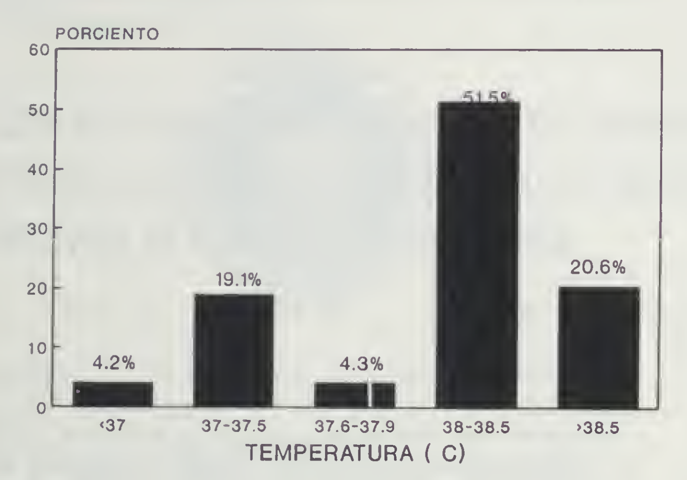
En la Figura VI se representa la distribución de valores de temperatura a partir de los cuales comienzan los participantes a tratar la fiebre. Más de la mitad

Tabla II

Condiciones Asociadas a Fiebre

Condición	Porciento	Frecuencia
Infección de Oídos	95.2	140/147
Infección de Gargantas	93.2	137/147
Pulmonía	71.4	105/147
Erupción de Dientes	70.7	104/147
Catarro	60.5	89/147
Alegias	24.5	36/147

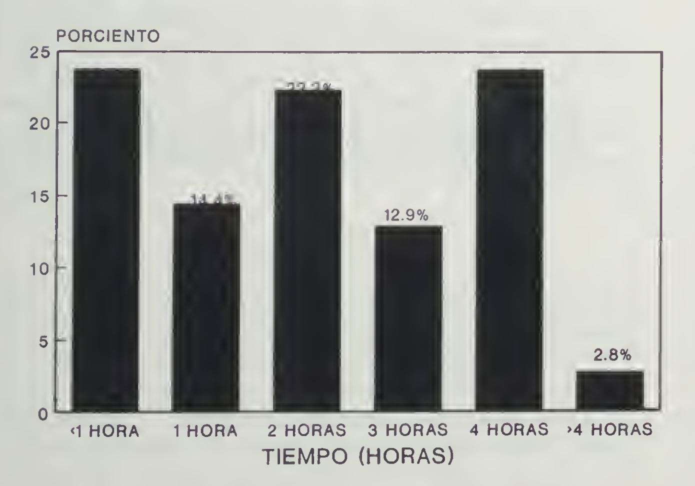
FIGURA VI
TEMPERATURA DE COMIENZO DE TRATAMIENTO



comienzan tratamiento para la fiebre con temperaturas mayores de 38°C. Encontramos que un 20.6% de los participantes comienzan tratamiento después de los 38.5°C. Un 23.3% de los participantes dan tratamiento a niños con temperaturas menores de 37.5°C.

La distribución de la frecuencia con que se toma la temperatura a los niños con fiebre está representada en la Figura VII. Más de la mitad de los participantes toman la temperatura cada dos horas o menos.

FIGURA VII
FRECUENCIA DE TOMAR LA TEMPERATURA



En la Tabla III se puede observar la frecuencia en orden descendente con que se utilizan los diferentes métodos para tratamiento de fiebre. Un alto porciento de nuestros participantes utiliza medicamentos como Acetaminofen y Ibuprofen para bajar la temperatura. Un 18.1% utiliza Aspirina como tratamiento. El baño con agua fría es frecuentemente utilizado. Métodos como baño con agua templada, remover ropa y líquidos adicionales son menos utilizados.

Al responder a una pregunta respecto a la frecuencia con que se administran medicamentos para la fiebre como el Acetaminofen, 2.4% de los participantes (3/127) respondieron que administran dichos medicamentos a intérvalos mayores de cada 4 horas. Un 87.4% de los participantes (111/127) reportaron administrar dichos medicamentos cada 4 horas, y un 10.3% (13/127) reportaron hacerlo a intérvalos menores de cada 4 horas, los que es más frecuente de los recomendado.

Tabla III

Tratamiento para Bajar la Fiebre

Tratamiento	Porciento	Frecuencia
Medicamentos	94	140/149
Baño Frío	69.8	104/149
Líquidos Adicionales	59.1	88/149
Baño Alcohol	40.9	61/149
Remover Ropa	31.5	47/149
Toallas o Ropa Mojada	22.8	34/149
Aspirina	18.1	27/149
Baño Tibio	9.4	14/149
Cubrir con Frisas/ Ropa Pesada	3.4	5.149

Discusión

Los resultados de este estudio sugieren que en nuestros participantes existe desconocimiento sobre la identificación y manejo de fiebre. Es posible que cerca de una tercera parte de los participantes estén tratando niños afebriles. Vemos también que otros pudieran estar comenzando tratamiento antipirético tardíamente.

Es interesante que en varios libros de texto utilizados frecuentemente por los médicos no se define qué es fiebre alta ni aparecen recomendaciones específicas sobre el manejo de la misma.[3-5] En una de las referencias utilizadas se define fiebre alta como 40.5°C (105°F) o más, y se sugiere comenzar tratamiento antipirético con temperaturas igual o mayor de 39°C (102°F).[6]

Aunque condiciones como infecciones de oído y garganta se identificaron por la mayoría como posibles etiologías de fiebre, la pulmonía fue reconocida por un porciento menor de los participantes. Esto puede deberse a una menor exposición a este tipo de infección.

Vale la pena mencionar que no se demostró asociación entre la escolaridad y el grado de conocimiento. Cerca de una cuarta parte de los participantes con estudios universitarios o de escuela superior no asociaron pulmonía con fiebre. Esto fue similar a lo encontrado en el grupo de menor educación.

Encontramos participantes tomando temperaturas a intérvalos de hasta menos de cada dos horas. Las referencias sugieren que se debe tomar la temperatura antes de cada dosis de medicamento para asegurar que no se dé medicamento innecesariamente.[6, 7] Se justifica tomar la temperatura si el niño continua irritable a pesar del tratamiento. Esta medida nos ayudaría a reconocer temperaturas mayores de 41°C, las cuales están relacionadas a infecciones del sistema nervioso central.[5]

La frecuencia en que se administran los medicamentos antipiréticos es inapropiada en el 10.3% de los participantes; dato que nos preocupa, ya que los encargados pueden dar una dosis excesiva de forma inadvertida. Los

métodos para tratamiento de fiebre más utilizados fueron el uso de medicamentos y el baño de agua fría. En la literatura se reporta que tanto el baño de agua fría como los baños con alcohol ocasionan vasoconstricción y temblores, por lo cual no se recomiendan.[7] Métodos como el baño con agua templada, remover ropa y líquidos adicionales son recomendados; sin embargo, son menos utilizados.

Es interesante que al buscar asociación entre la escolaridad y los métodos de bajar la temperatura encontramos poca correlación. El porciento de participantes que utilizan el baño frío para el tratamiento de fiebre no es diferente en los de educación universitaria al compararlos con los de educación superior. En adición, sólo la mitad de estos participantes ofrece líquidos adicionales como medida de tratamiento. Tan sólo una tercera parte remueve ropa a sus niños como método de enfriamiento. Los datos son consistentes con la idea de que para ciertos aspectos, como la etiología y el manejo de fiebre, la escolaridad no está relacionada a un mayor conocimiento sobre la fiebre.

En resumen, parece existir un porciento substancial de participantes que demuestran un pobre entendimiento de lo que es fibre. Esto puede resultar en la sub o sobreutilización de los servicios médicos. Es posible que se requiera algún tipo de intervención para mejorar el conocimiento sobre manejo de fiebre en niños por sus padres o encargados.

Summary: For three consecutive weeks a questionnaire was administered to 149 parents that took children under age 13 to Dr. Pila Hospital Family Practice Center. Information was obtained about their understanding of fever and its management.

In our study we found parents who had no knowledge about what temperature is considered fever. As a result, there may be children who have been unnecessarily treated for temperatures that are normal. Others failed to recognize high fever and delayed treatment.

The findings of this study are consistent with the idea that, in general, there is little knowledge about the definition of fever and its treatment, which suggests the need of an educational program.

Referencias

1. **Kruse J.** Fever in Children. American Family Physician, Feb. 1988; 37(2); 127-35
2. **Robinson S, Schwarts M, Magwene K, Krengel S, Tamburello D.** The Impact of Fever Health Education in Clinic Utilization. Am J Dis Child, June 1989; 143(6), 698-704
3. **Behrman R, Vaughan V.** Nelson Textbook of Pediatrics; 12th.ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1983; 355-56
4. **Rakel R.** Textbook of Family Practice. Parry M, Neu H; Fever, 4th. ed., Texas, W.B. Saunders, 1990; 448-51
5. **Barker L, Burton J, Zieve P.** Principles of Ambulatory Medicine: Pierce, N, Undifferentiated Acute Febrile Illness, 3rd. ed., Maryland, Williams & Wilkins, 1991; 270-4
6. **Schmitt B.** Fever Phobia. Am J Dis Child, Feb. 1980; 134:176-81
7. **Rosenthal S.** Fever What to do what no to do. Post Graduate Med., 1988; 83(8);75-8

Estudios Clínicos
Clinical Studies

Efectividad de los Corticoesteroides a Corto Plazo en Pacientes Puertorriqueños con Asma Bronquial Aguda

José L. Vicéns, MD Mildred Quiñones, MD Rita M. Díaz, MD, FAAP

Resumen: La utilización de corticoesteroides en el asma bronquial aguda aun sigue estando en controversia. Este es un estudio aleatorio y controlado, con el propósito de comparar la efectividad de diferentes corticoesteroides en combinación con albuterol, con un grupo control (albuterol solamente). Los veintitrés casos fueron estudiados, de los cuales, 8 casos fueron excluidos por no cumplir con los criterios de eligibilidad. Los pacientes fueron evaluados con: índice pulmonar, flujo máximo expiratorio y saturación de oxígeno de pulso. De los 15 pacientes incluidos, 3 entraron al grupo control y los 12 restantes se distribuyeron en los grupos siguientes: metilprednisolona IV en la sala de emergencias solamente, prednisona o prednisolona por vía oral por un máximo de 5 días después del alta y metilprednisolona TM al momento de ingresar al estudio. Todos los pacientes mejoraron su función pulmonar antes de 24 hr y al evaluarse 14 días más tarde los pacientes mantuvieron mejor función pulmonar (>-2 SD) con el uso extendido de corticoesteroides en comparación con el grupo control y con los que recibieron metilprednisolona IV en la sala de emergencia exclusivamente. El número limitado de pacientes hace imposible llegar a conclusiones definitivas y estadísticamente significativas.

Introducción

El asma bronquial es uno de los problemas médicos más frecuentes en la sala de emergencias pediátricas, especialmente en los países modernamente industrializados, afectando aproximadamente el 5% de la población general.[1] En Puerto Rico la prevalencia de asma en los niños de edad escolar, para el años 1989, fue de 31.9%.

El uso de los corticoesteroides en el asma se ha reconocido desde hace 41 años atrás, pero continua en controversia las indicaciones, dosificación y método de administración óptima.[1-8] Los corticoesteroides actúan en múltiples órganos, sus efectos tardan horas y tienen un inicio de acción gradual. Actúan primordialmente revirtiendo la fase de reacción tardía, posiblemente reduciendo el proceso inflamatorio, potencializando la respuesta beta adrenérgica, inhibiendo la producción de productos del ácido araquidónico e inhibiendo la producción de moco, además, de otros mecanismos patogenéticos.[8, 9, 10, 11] La dosis precisa de los corticoesteroides, en este momento, no esta claramente definida.[8]

Departamento de Pediatría Hospital Municipal de San Juan

Esta establecido que el uso frecuente y por tiempo prolongado de los corticoesteroides puede causar efectos adversos devastadores, por lo que el uso de dosis sistémicas altas deben utilizarse solamente durante episodios de broncoespasmos severos y que las dosis bajas necesarias para el control de los síntomas son recomendables para el tratamiento del asma crónico.[12]

Varios estudios concluyen, que no hay ventajas o beneficio utilizando dosis masivas de corticoesteroides sobre dosis convencionales, en el tratamiento del asma severa.[13, 14] Sin embargo, otros concluyen que existen beneficios al utilizar altas dosis sin presentar efectos secundarios serios.[15] El tipo de corticoesteroides recomendado por estudios previos, para el uso en asma, se basa en sus efectos secundarios mínimos. Estudios llevados a cabo utilizando corticoesteroides de acción intermedia (metilprednisolona) en preparaciones orales o intravenosas, concluyen que son efectivas en el paciente con asma aguda, disminuyendo los síntomas y evitando o reduciendo la recurrencia de la condición por un tiempo prolongado y reduciendo de igual modo el número de hospitalizaciones.[16, 17, 18, 19, 20] Otros estudios demuestran que el uso de corticoesteroides de acción intermedia en preparación oral (prednisona), únicamente, tiene los mismos efectos terapeúticos y pueden ser utilizados en el asma aguda por períodos de tiempo más largos sin efectos secundarios contraproducentes como la supresión de la función adrenal, de tal forma que su uso es aceptado como efectivo en el control de la exacerbación de los síntomas del asma.[21, 22, 23, 24]

El uso de los corticoesteroides a corto plazo (5 a 7 días), en combinación con agentes beta adrenérgicos, acelera la resolución de los episodios agudos del asma sin suprimir la función adrenal, y además reducen la asistencia a la sala de emergencias, las hospitalizaciones y las recurrencias de los episodios agudos de la condición.

Nuestros objetivos principales fueron el determinar el efecto en el indice pulmonar y el flujo máximo expiratorio con el uso de corticoesteroides a corto plazo en los pacientes con asma bronquial aguda en combinación con beta adrenérgicos comparándolos con el grupo control, determinar la frecuencia de hospitalizaciones y recurrencia de los síntomas de asma bronquial en los pacientes tratados con corticoesteroides a corto plazo comparándolos con el grupo control, e identificar los efectos adversos que puedan desarrollarse en los pacientes tratados con corticoesteroides a corto plazo comparándolos con el grupo control.

Método

Paciente

Se incluyeron sujetos, de ambos sexos entre las edades de 5 a 16 años, que fueron evaluados en la sala de emergencia pediátrica del Hospital Municipal de San Juan con asma aguda. El diagnóstico de asma bronquial estuvo basado en el historial clínico y examen físico. Se excluyeron del estudio pacientes con diagnóstico de bronconeumonía, fallo cardíaco congestivo, fibrosis quística, aspiración de cuerpo extraño o displasia broncopulmonar; al igual que los pacientes que hayan recibido corticoesteroides durante el período de un mes previo al estudio. Se obtuvo un consentimiento excrito de los padres del paciente. Los pacientes fueron asignados al azar a cada uno de los protocolos establecidos en el estudio.

Evaluación clínica

Los pacientes aceptados en el estudio fueron evaluados por los investigadores entrenados para llevar a cabo la evaluación clínica, JLV y MQP, los cuales obtuvieron el historial y examen físico. Además, se tomaron datos clínicos y de laboratorio siguiendo las recomendaciones descritas a continuación: 1) índice pulmonar que indique la severidad del episodio de asma y el mismo consistió de la frecuencia respiratoria, sibilancias, razón de inspiración/expiración y uso de músculos accesorios. La puntuación máxima es de 12 e indica una condición muy severa. Una puntuación menor de 5 es definido como una condición leve, de 6 a 8 condición moderada y de 9 a 11 condición severa; 2) otros signos y síntomas a evaluarse fueron el estado de alerta, dispnea, grado de cianosis, saturación de oxígeno, $pC0_2$, y flujo máximo expiratorio ("PEFR") con un metro de flujo estandarizado (WrightTM);[24, 25, 26] 3) todos los pacientes fueron sometidos a laboratorios de rutina como radiografía de pecho, urinálisis y gases arteriales. Todos los pacientes fueron evaluados tomando en cuenta los datos clínicos y de laboratorio mencionados anteriormente a diferentes intérvalos de tiempo (0hr, 2hr, 12hr y 24hr) hasta que cumpliera con los criterios de alta o de exclución (o sea que sea hospitalizado) que se discutirán más adelante.

Protocolos

Los pacientes incluidos y que ameritaron de acuerdo a los datos clínicos, recibieron líquidos intravenosos; oxígeno humidificado y nebulización con agonista beta 2 de la siguiente forma: los pacientes deshidratados recibieron líquido intravenoso de mantenimiento a base de $1500cc/m^2$/día, que fueron administrados como glucosa al 5% con 2 mEq de KCl y 3 mEq de NaCl por 100 cc de líquidos dividido cada 6 hr o Travert #2, todos los pacientes recibieron oxígeno humidificado a 6L/min por "Ventury-mask", y todos los pacientes recibieron agonista B_2 (albuterol) por nebulizador calculado a base de 0.15 mg/kg o 0.03 cc/kg cada 20 minutos hasta una hora. Luego, si fuera necesario, se repitió la misma dosis nuevamente cada hora.

Los pacientes fueron asignados al azar a un grupo control A (albuterol solamente) o a uno de cuatro grupos utilizando diferentes clases de corticoesteroides: grupo B (succinato de metilprednisolona IV o IM), grupo C (prednisona oral), grupo D (prednisolona oral), grupo E (acetado de metilprednisolona IM), los cuales se describen a continuación:

Grupo A: Solamente albuterol (Proventil) en nebulización a 0.15mg/kg o .03 cc/kg diluido en 3cc de normal salina cada 20 min por una hora y si es necesario repetir nuevamente y luego continuar con la misma dosis cada 1hr. Cuando cumplió con los criterios de alta, se utilizó el siguiente medicamento: albuterol (Proventil) a 0.1 - 0.5 mg/kg cada 6hr por 10 días.

Grupo B: Succinato de metilprednisolona (SoluMedrol) IV o IM (1mg/kg) cada 6hr. Cuando cumplió con los criterios, el paciente se dio de alta, utilizando el siguiente medicamento: albuterol (Proventil) a 0.1 - 0.15 mg/kg cada 6hr por 10 días.

Grupo C: Prednisona oral 1mg/kg/24hr dividida cada 6hr. Cuando cumplió con los criterios, el paciente se dio de alta, utilizando los siguientes medicamentos: albuterol (Proventil) a 0.1 - 0.15mg/kg cada 6hr por 10 días, prednisona oral (LiquiPred, liq. o genérico, tab) a 1 mg/kg/24 hr dividida cada 12hr por 7 días.

Grupo D: prednisolona oral (Prelone) a 1 mg/kg/24 hr dividida cada 6hr. Cuando cumplió con los criterios, el paciente se dio de alta, utilizando los siguientes medicamentos: albuterol (Proventil) a 0.1 - 0.15 mg/kg cada 6hr por 10 días, prednisolona oral (Prelone) a 1 mg/kg/24 hr dividida cada 12 hr por 7 días.

Grupo E: acetato de metilprednisolona (DepoMedrol) IM, 20-40 mg/dosis intramuscular. Cuando cumplió los criterios de alta, se utilizó el siguiente medicamento: albuterol (Proventil) a 0.1 - 0.15 mg/kg cada 6 hr por 10 días.

Todos los pacientes se evaluaron a la 0hr, 2hr, 6hr, 12hr y 24hr, si así fuese necesario. Los pacientes que al ser evaluados en un intérvalo de tiempo dado y mostraran los siguientes criterios: índice pulmonar de ≤ 4, PEFR de $\geq 70\%$, saturación de $0_2 \geq 95\%$, fueron dados de alta de la sala de urgencias con cita para las clínicas de los pediátras investigadores para evaluación de seguimiento a los 7 días y a los 14 días luego del alta. Los medicamentos que se usaron en tratamiento ambulatorio se han descrito anteriormente en los diferentes protocolos (Vea protocolos).

Los pacientes que al cabo de dos horas no mostraron mejoría en sus criterios iniciales de admisión, deterioraron clínicamente o mostraron los siguientes hallazgos: índice pulmonar de 9, PEFR de $< 40\%$, saturación de $0_2 < 91\%$, fueron hospitalizados para tratamiento más agresivo y excluidos del estudio.

Resultados

Durante un periodo de 4 meses (marzo a junio de 1992) fueron evaluados 23 pacientes entre las edades de 5 a 16 años con ataque agudo de asma bronquial. De estos fueron exluidos 8 casos: dos por broncopneumonía, uno por estatus asmático que requirió ser admitido a la unidad de cuidado intensivo, uno por hemofilia, uno por fibrosis quística, uno por hipoxemia persistente, uno por uso crónico de esteroides y uno por no querer participar en el estudio.

Los resultados estan basados en 15 pacientes con criterios aceptables. El promedio de índice pulmonar a la llegada a la sala de emergencia fue de aproximadamente de 6 en todos los grupos incluyendo al grupo control y el flujo máximo expiratorio fue de 47% en los grupos con corticoesteroides y de 38% en el grupo control, categorizando el ataque de asma en uno moderado. (Tabla 1)

El promedio de índice pulmonar al momento de alta en el grupo control fue de 1 y de los grupos con corticoesteroides de 2 con un flujo máximo expiratorio de 70% (2SD) para todos los grupos. El promedio de índice pulmonar en los grupos utilizando cortico-esteroides fue de 2.5 y del grupo control de 0.5, del flujo máximo expiratorio de 81.7% y 68.0% respectivamente de cada grupo mostrando un 15% de mejoría en el "PEFR" en los grupos utilizando corticoesteroides. Al cabo de la segunda semana los grupos que utilizaron corticoesteroides mejoraron su "PEFR" sobre un 85.0% en comparación con el grupo control que obtuvo un 76%, sin embargo el grupo que utilizó únicamente corticoesteroides en adición al albuterol en sala de emergencia solo presentó un 67%. (Tabla 1)

Tabla 1

Curso Objetivo Promedio de los Protocolos

Grupos Protocolos	Total	Admisión IP	Admisión PEFR	Alta IP	Alta PEFR	1ra cita# IP	1ra cita# PEFR	2da cita# IP	2da cita# PEFR
albuterol (control)	3	5.0	38%	1.3	70%	0.5	68%	0.0	76%
albuterol + metilprednisolona	4	7.5	37%	2.3	70%	2.5	78%	0.0	67%
albuterol + prednisona	4	7.3	42%	2.5	70%	3.0	79%	2.0	85%
albuterol + prednisolona	2	4.5	63%	2.3	70%	3.5	83%	0.5	96%
albuterol + acetato de metilprednisolona	2	5.5	47%	1.0	70%	1.0	87%	—+	—+

Nota: * Luego de una semana de alta **Luego de dos semanas de alta + Ninguno de los pacientes asistieron a las citas IP, indice pulmonar PEFR, "peak expiratory flow rate" L/min

Los resultados generales (Tabla 3) nos revelan la distribución de las altas a diferentes períodos de tiempo. En los grupos que utilizaron esteroides más albuterol (total = 15) 5 mejoraron y cumplieron con los criterios de alta al cabo de 2 horas, 4 a las 6 horas y dos a las 12 horas. Del grupo control dos mejoraron a las dos horas y 1 luego de 6 horas.

Por último se encontró que 9 pacientes mostraron hipoxemia ($pO_2 < 80$ torr) al inicio del tratamiento mejorando sobre un 95% durante el tratamiento recibido en la sala de emergencia. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentó efectos adversos significativos con el uso de los medicamentos del estudio.

Tabla 2

Disposión Final de los Grupos o Protocolos

Grupo Protocolo	Total	Altas	Hospitalizados
albuterol (control)	3	3	0
albuterol + succinato de metilprednisolona	4	4	0
albuterol + prednisona	4	3	1
albuterol + prednisolona	2	2	0
albuterol + acetado de metilprednisolona	2	2	0

Tabla 3

Resultados Generales

Grupos Generales	Total	Altas Totales	Alta 2 hr	Alta 6 hr
albuterol (control)	3	3	2	1
albuterol + cortico-esteroides	12	11	5	4

Nota: Las altas fueron de la sala de emergencia pediátrica Hospital Municipal de San Juan.

Discusión

En los datos obtenidos no se pudo establecer unos resultados estadísticamente significativos debido al limitado número de sujetos en la muestra, sin embargo de los resultados obtenidos se pudo observar una tendencia a la mejoría significativa en el curso clínico en la sala de emergencia en aquellos grupos donde usamos albuterol y corticoesteroides al igual que el grupo control donde se uso solamente albuterol y en el grupo de pacientes donde utilizamos en adición al albuterol, un corticoesteroide solamente en la sala de emergencia. Esto reflejado en los resultados de índice pulmonar y flujo máximo expiratorio los cuales evidencian el estado clínico objetivo y patofisiológico del paciente; en adición a parámetros más directos como los valores de los gases arteriales (ej. hipoxemia). De importancia fue el hallazgo de que la mayoría de los pacientes evaluados presentaban hipoxemia aún en los casos con clínica leve, por lo que se debe tener en mente que estos pacientes se benefician de la administración de oxígeno aún en los casos leves. El número de las hospitalizaciones fue mínima posiblemente al tratamiento efectivo en adición a que los casos no presentaban condiciones médicas asociadas que pudiecen perpetuar o empeorar la condición de asma. La tendencia a la mejoría clínica y de función pulmonar a corto plazo en los pacientes estudiados es una evidencia más de que el uso de los corticoesteroides en el paciente

con asma bronquial aguda es escencial para evitar la recurrencia de la condición y mejorar su función pulmonar a corto plazo. En el estuido no hubo evidencia de efectos adversos en ninguno de los pacientes evaluados, como se ha establecido en otros estudios.

El estudio demuestra claramente, como se ha establecido en otros estudios[8, 9, 10, 11] que con el uso de corticoesteroides se revierte la fase de reacción tardía, reduciendo el proceso inflamatorio, por ende, la frecuencia de hospitalizaciones y la asistencia a la sala de emergencia de forma recurrente.[16-23]

La utilización de un metro de flujo expiratorio estandarizado mostró ser de gran importancia como parámetro básico primordial, ya que es una forma gráfica, rápida y precisa de establecer la condición de vías aéreas pequeñas y medianas, en adición al índice pulmonar. De modo que estos métodos de evaluación deben ser utilizado como instrumento básico en las salas de emergencias, dispensarios para la evaluación inicial y de seguimiento de pacientes con asma bronquial aguda y luego determinar el tratamiento más efectivo de acuerdo con los resultados obtenidos.

Varios factores influyeron a que la muestra fuera limitada: el período en que se realizó el estudio no fue el de mayor incidencia ya que la misma es mayor en nuestra sala de emergencia en los meses de noviembre a febrero. Otro factor fue la poca cooperación por parte de los dispensarios ascritos al Municipio de San Juan ya que referían pacientes parcialmente tratados y que por esto no cumplían con los criterios para su participación en el estudio.

A pesar de las limitaciones en el estudio, el mismo puede ser extendido para conseguir una muestra representativa y demostrar estadísticamente los hallazgos o tendencias que se discutieron previamente.

Summary: This is a pilot study realized in the San Juan City Hospital Pediatric Emergency Room to determine the efficacy of the short-term use of corticosteroids in pediatric patients (5 to 6 years old) with the diagnosis of acute bronchial asthma during the months of March to June 1992. Twenty three (23) cases were evaluated, of which, 8 cases were excluded because they did not comply with the eligibility criterias. The treatment was implemented in a randon fashion, which consisted of one control group of treatment with different corticosteroids in combination with albuterol. The patients were evaluated at 0, 2, 6, 12 and 24 hr of therapy a pulmonary index, peak expiratory flow rate (PEFR) and pulse oximeter saturation. On admission to the study the average pulmonary index was 6 and PEFR of less than -3sd. When the patients achieved a pulmonary index of <4, PEFR$>$ 70% and pulse oxygen saturation of $>95\%$ they were discharged. They were reevaluated at 5 to 7 days and 10 to 14 days after discharge. Using the same objective paramenters patients that used corticosteroids had a tendency to improve or maintain the pulmonary index, PEFR and oxygen saturation between normal values. In this study it was possible to identify a tendency in the patients who used corticosteroids: the hospitalizations and exacerbations were less. The extension of the study in terms of population sample offers a better statistical representation to determine the real tendency or conclusions.

Bibliografía

1. **George RB, Owens MW.** Bronchial Asthma, Dis Mon 37 1991; (3):137-96
2. **Márquez R, Díaz RM.** Prevalence of asthma in school children in San Juan, P.R. J Allergy Clin Immunol 1989; 85(1 pt 2):181
3. **Lazarus SC.** Rational Therapy of Acute Ashma, Ann Allergy 1989; 63 (6 Pt 2):585-90, 1989
4. **Newhouse MT, Lam A.** Management of asthma and chronic airflow limitation: are methylxanthines obsolete, Lung 168 Suppl:634-41, 1990
5. **Svedmyr N.** The current place of beta$_2$ agonists in the management of asthma, Lung 168 Suppl: 105-10, 1990
6. **Ben-Zvi Z, Lam C, Hoffman J, Teets-Grimm KC, Kattan M.** An evaluation of the initial treatment of acute asthma, Pediatrics 70(3):348-353, 1982
7. **Svedmyr N.** Action of corticosteroids on beta-adreneric receptor. Clinical aspects. Am Rev Respir Dis 141 (2 pt 2):S31-8, 1990
8. **Siegel SC.** Overview of corticosteroid therapy. J Allergy Clin Immunol 76(2 pt 2):312-320, 1985
9. **Kaliner M.** Mechanisms of glucocorticosteroid action in bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 76(2 pt 2):321-329, 1985
10. **Morris HG.** Mechanisms of action and therapeutic role of corticosteroids in asthma. J Allergy Clin Immunol 75(1 pt 1):1-11, 1985
11. **Brenner M.** Use of steroids in pediatrics asthma. Pediatr Ann 18 (12):810-3, 816-8, 1989
12. **Dunlap NE, Bailey WC.** Corticosteroids in asthma. South Med J 83(4):428-432, 1990
13. **Stein LM, Cole RP.** Early administration of corticosteroids in emergency room treatment of acute asthma. Ann Intern Med 112(11):822-7, 1990
14. **Harfi H, Hanissian AS, Crawford IV.** Treatment of status asthmaticus in children with high doses and conventional doses of methylprednisolone, Pediatrics 61(6):829-31, 1978
15. **Haskell RJ, Wong Hansen JE.** A double-blind, randomized clinical trial of methylprednisolone in status asthmaticus. Arch Intern Med 143 (17):1324-7, 1983
16. **Mattoli S, Rosati G, Mormile F, Ciappi G.** The immediate and short-term effects of corticosteroids on cholinergic hyperreactivity and pulmonary function in subjects with well-controlled asthma. J Allergy Clin Immunol 76(2 pt 1):214-22, 1985
17. **Hoffman IB, Fiel SB.** Oral vs repository corticosteroid therapy in acute asthma. Chest 93 (1):11-13, 1988
18. **Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP.** Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus. JAMA 262 (3):1772-3, 1988
19. **Litternberg B, Gluck EH.** A controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute asthma. N Engl J Med 314:150-2, 1986
20. **Younger RE, Gerber PS, Herrod HG, Cohen RM, Crawford LV.** Intravenous methylprednisolone efficacy in status asthmaticus. Pediatrics 80 (2):225-30, 1987
21. **Harris JB, Weinberger MM, Nassif E, Smith G, et al.** Early intervention with short courses of prednisone to prevent progression of asthma in ambulatory patient incompletely responsive to bronchodilators. J Pediatrics 110:622-633, 1987
22. **Gleeson JG, Loftus BG, Price JF.** Placebo controlled trial of systemic corticosteroids in acute childhood asthma. Acta Pediatr Scand 79(11):1052-8, 1990
23. **Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP.** Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. Pediatrics 81(5):624-9, 1988
24. **Loren ML, Chai H, Leung P, Rohr C, Brenner AM.** Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of asthma. Annals of Allergy 45:67-71, 1980
25. **Tal A, Levy N, Bearmen JE.** Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial, Pediatrics 86(3):350-356, 1990
26. **Becker AB, Nelson AN, Simons EF.** The pulmonary index: assessment of a clinical score for asthma, AJDC 138:574-576, 1984
27. U.S. Department of Health and Human Services: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education Program, Expert Panel Report. Nacional Intitutes of Health. Bethesda, Maryland. Publication No. 91-3042, August 1991

Prevalencia de Obesidad y Condiciones Asociadas en un Centro de Medicina de Familia

Miguel Román Díaz, M.D.

Resumen: La obesidad es el mayor problema nutricional en Norteamérica y se ha asociado a múltiples enfermedades crónicas.

Se obtuvo una muestra estratificada por edad y sexo (N=193) del total de pacientes que asistieron al Centro de Medicina de Familia del Hospital Dr. Pila durante un período de dos meses.

De los expedientes médicos se obtuvieron datos sobre edad, sexo, índice de masa corporal y la presencia de diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia o hiperlipidemia. La edad promedio fue de 44.8 años. Las tasas de prevalencia para obesidad, hiperlipidemia, hipertensión arterial y diabetes fueron 53.4%, 69.5%, 26.0% y 17.2% respectivamente. Las tasas de prevalencia para hipertensión y diabetes en pacientes obesos fueron el doble de las encontradas en los no obesos.

No hubo asociación estadística entre obesidad e hiperlipidemia. Aunque esta muestra no es representativa de la población general, este estudio provee una visión del impacto de la obesidad y condiciones asociadas entre usuarios de servicios de salud.

Introducción

La obesidad se define como una acumulación excesiva de grasa corporal capaz de producir incapacidad física.[1, 2] Es un problema muy prevalente en los Estados Unidos afectando aproximadamente a un 25 porciento de la población[3, 4] y esta asociada a diversos factores tales como: edad, sexo, grupo étnico, estilo de vida, status económico y genética.[5-7] La prevalencia de obesidad aumenta con la edad y es mayor en le sexo femenino para todas las edades. Esta condición es más frecuente en algunos grupos étnicos minoritarios, tales como los afroamericanos e hispanos, incluyendo a los puertorriqueños residentes en Estados Unidos.[6, 8] Tanto preocupa la obesidad y sus consecuencias que uno de los objetivos de la política de salud pública en los Estados Unidos para el año 2,000 es disminuir la prevalencia de obesidad en estos grupos.[3]

El estar sobrepeso expone a los individuos a un mayor riesgo de padecer múltiples enfermedades crónicas.[2, 9] Esta asociación ha demostrado ser más fuerte para la hipertensión arterial, diabetes, y aterosclerosis. El impacto que puede tener la obesidad en aumentar el riesgo de algunas de estas enfermedades es aún mayor en la población de minorías antes mencionadas.[10] Múltiples estudios han demostrado que disminuyendo moderadamente el peso es posible normalizar la glucosa sanguínea y la presión arterial en sujetos con diabetes mellitus o hipertensión arterial respectivamente.

En nuestra experiencia muchos pacientes presentan algunos de los factores que predisponen al desarrollo de obesidad, entre ellos estilo de vida sedentario y origen étnico común con poblaciones de alto riesgo. Además, tanto la hipertensión arterial como la diabetes y la enfermedad aterosclerótica parecen ser muy prevalentes en nuestra práctica. Por estas razones se realizó este estudio cuyo propósito fue estimar la prevalencia de obesidad en una población de pacientes de un Centro de Medicina de Familia y determinar su posible asociación con otras enfermedades.

Materiales y Método

La población bajo estudio consistió de todos los pacientes de 20 a 65 años de edad que visitaron el Centro de Medicina de Familia del Hospital Dr. Pila en Ponce durante el periodo del 15 de enero de 1992 al 15 de marzo de 1992. Mediante el uso de un sistema computadorizado se obtuvo una muestra estratificada por sexo y grupos de edad de dicha población. Mediante la revisión de expedientes médicos se obtuvieron datos sobre edad; sexo; peso (libras); estatura (pulgadas); evidencia de diagnóstico de hipertensión arterial, Diabetes Mellitus e hiperlipidemia; los valores más recientes de colesterol sérico, glucosa sérica en ayunas y triglicéridos; y evidencia de síntomas musculoesqueletales en espalda baja y extremidades inferiores. Los valores de peso y estatura se cambiaron a kilogramos y metros respectivamente para calcular el índice de masa corporal (IMC) mediante la fórmula: IMC=Peso (kg)/[Estatura(m)]^2. El índice de masa corporal es una medida que correlaciona con la cantidad de grasa corporal de los individuos.[11, 12] Se clasificó como obeso a todo sujeto con un IMC mayor de 27 kg/m^2. Para el análisis estadístico de las variables continuas se utilizaron promedios e intérvalos de confianza, y para las variables discretas usamos proporciones, intérvalos de confianza, tablas cruzadas y pruebas de X^2.

Para propósitos de nuestro estudio, hiperlipidemia se definió como un valor de colesterol mayor de 200 mg/dl,

Programa de Residencia en Medicina de Familia Hospital Dr. Pila, Ponce, Puerto Rico

triglicéridos mayor de 175 mg/dl o evidencia en el expediente médico de un diagnóstico de hiperlipidemia. Se clasificó como hipertenso a todo sujeto cuyo expediente mostraba el diagnóstico de hipertensión arterial previamente realizado por un médico o evidencia de tratamiento con antihipertensivos. Un criterio similar se utilizó con el diagnóstico de diabetes mellitus y el tratamiento con insulina o hipoglicemiantes para clasificar a los sujetos como diabéticos o no diabéticos.

Resultados

La muestra estudiada constó de 193 individuos. La edad promedio fue de 44.8 años [Intérvalo de Confianza (IC) 95%=43.2 - 46.4]. Un 70.5% de los sujetos estudiados fueron mujeres. La prevalencia de hiperlipidemia fue de 69.5% mientras que las de hipertensión arterial y diabetes mellitus fueron de 26.0% y 17.2% respectivamente. (Tabla I)

Tabla I

Descripción General

Variable	Promedio/Porciento	I.C. 95%
Edad	44.8 años	43.2-46.4
Sexo	70.5% (136/193)	62.3%-77.5%
Prevalencia de Hiperlipidemia	69.5% (107/154)	60.2%-77.4%
Prevalencia de Hipertensión	36.0% (50/192)	19.1%-33.7%
Prevalencia de Diabetes Mellitus	17.2 (33/192)	11.4%-24.1%

N=193

La prevalencia de obesidad en nuestra población se estimó en 53.4% (IC 95% = 44.9% - 61.4%). El análisis por sexo mostró una prevalencia mayor en el sexo femenino con un 56.6% comparado con 45.6% para varones. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla II). La Tabla III muestra la prevalencia de obesidad por grupos de edad. Estos datos sugieren un aumento en la frecuencia de obesidad con la edad.

Un 35.9% de los pacientes obesos eran hipertensos, mientras que sólo un 14.6% de los no obesos eran hipertensos (p=0.001). De la misma forma se observó una diferencia en la tasa de prevalencia de diabetes mellitus (p=0.042) e hipertensos (p=0.30) entre obesos y no obesos (Tabla IV).

Tabla II

Prevalencia de Obesidad

		Porciento	I.C. 95%
General		53.45 (103/193)	44.9%-61.4%
Sexo:	Femenino	56.6% (77/136)	
	Masculino	45.6% (26/57)	

X^2=1.95 p=0.162

Tabla III

Prevalencia de Obesidad Por Grupos de Edad

Edad	Porciento
20-29	31.8% (7/22)
30-39	55.8% (24/43)
40-49	50.9% (27/53)
50-59	54.2% (32/59)
60+	81.3% (13/16)

X^2=9.35 p=0.053

Tabla IV

Prevalencia de Varias Condiciones en Pacientes Obesos y No Obesos

Condición	Obesos	No Obesos
Hipertensión (X^2=11.26 p=0.001)	35.9% (37/103)	14.6% (13/89)
Diabetes Mellitus (X^2=4.13 p=0.042	22.3% (23/103)	11.2% (10/89)
Hiperlipidemia (X^2=1.07 p=0.301)	72.9% (62/85)	65.2% (45/69)

Cuando estudiamos la asociación entre obesidad e hipercolesterolemia por grupos de edad encontramos que el 36.1 porciento de los obesos entre los 20 y los 45 años de edad tenían hipercolesterolemia. Entre los pacientes mayores de 45 años, el 71.2% de los obesos presentaba la condición (Tabla V).

Al estudiar la asociación entre obesidad y síntomas musculoesqueletales de espalda baja y extremidades inferiores (Tabla VI), se encontró que el 35.0% de los obesos presentaban síntomas musculoesqueletales comparados con un 25.6% de los no obesos (p=0.156).

Tabla V

Prevalencia de Hipercolesterolemia según Grupos por Edad y Obesidad

Obesidad	Edad 20-45	Edad >45
Si	36.1% (13/36)	71.2% (37/52)
No	36.4% (12/33)	55.3% (21/38)

Tabla VI

Asociación entre Obesidad y Síntomas Musculoesqueletales

Obesidad	Prevalencia de SX
Si	35.0% (36/103)
No	25.6% (23/90)

X^2=2.0 p=0.158

Discusión

Los resultados obtenidos sugieren que en nuestra población de pacientes existe una alta prevalencia de hiperlipidemia por lo cual sería importante realizar estudios similares en otros centros de medicina primaria para saber si estos son datos aislados o generalizados a través de la Isla.

Los datos también sugieren una alta prevalencia de obesidad en la población estudiada. Esta es mayor para el sexo femenino que el masculino y aumenta con la edad. Estos resultados fueron similares a los del "NHANES II"[13], [14], [15] aunque ambos estudios no son comparables entre sí, ya que el "NHANES II" es un estudio hecho en la población general.

Cuando exploramos la asociación entre obesidad y otras enfermedades crónicas encontramos que la frecuencia de hipertensión y diabetes en pacientes obesos fue el doble de la observada en los no obesos. Esta asociación de obesidad con mayor prevalencia de hipertensión y diabetes también se demostró en el "NHANES II".[13], [16] Los resultados obtenidos no sugieren que exista una asociación entre obesidad e hiperlipidemia en la población bajo estudio.

Al estudiar la prevalencia de hipercolesterolemia y la presencia de obesidad en los grupos de edad, los datos sugieren que entre las edades de 20 a 45 años la obesidad no está asociada a la presencia de hipercolesterolemia. No obstante, en el grupo mayor de 45 años aumentó la prevalencia de hipercolesterolemia tanto en los obesos, pero la tasa de prevalencia de hipercolesterolemia en este grupo de edad es mayor en los obesos. Esto sugiere que ambos factores (edad y obesidad) contribuyen para aumentar la prevalencia de hipercolesterolemia. La relación encontrada entre estas variables fue contraria a los resultados del "NHANES II", donde la prevalencia de hipercolesterolemia era mayor en pacientes obesos en los grupos de menor edad. Esta diferencia entre estudios podría explicarse por la diferencia existente entre las poblaciones estudiadas.

A base de los resultados de nuestro estudio hacemos las siguientes recomendaciones:

1. Establecer programas de cernimiento y tratamiento efectivo para la hiperlipidemia con fines de disminuir su prevalencia y el posible riesgo de enfermedades asociadas en nuestra población.
2. Darle prioridad a programas de promoción de salud y educación con miras a prevenir el aumento en la prevalencia de obesidad en nuestra población de pacientes.
3. Establecer programas efectivos de reducción de peso y mantenimiento a largo plazo para disminuir la alta prevalencia de obesidad y de enfermedades asociadas en nuestra población.
4. Realizar estudios en otros centros primarios y en la población general para saber cual es la prevalencia de obesidad en Puerto Rico y su asociación con otras enfermedades crónicas prevalentes en Puerto Rico.

Summary: Obesity is the most prevalent nutritional problem in North America and is associated with multiple chronic diseases.

A sample, stratified by age and sex (N=193), was taken from all the patients that visited Dr. Pila Hospital's Family Practice Center during a two month period.

From the medical records, data was obtained about age, sex, body mass index, and the presence of diabetes mellitus, arterial hypertension, hypercholesterolemia or hyperlipidemia. The mean age was 44.8 years. The prevalence rates for obesity, hyperlipidemia, arterial hypertension, and diabetes were 53.4%, 69.5%, 26.0% and 17.2% respectively. The prevalence rates for hypertension and diabetes were twice in obese subjects than in non obese subjects.

No statistical association was found between obesity and hyperlipidemia. Although this sample is not representative of the general population, this study sheds light on the impact of obesity and associated conditions among users of health services.

Referencias

1. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement, Health Implications of Obesity, Annals of Internal Medicine, 1985; 103:1073-1077
2. Treatment of Obesity in Adults, Council on Scientific Affairs, JAMA, Nov. 4, 1988, Vol. 260, no. 17
3. Public Health Service. Healthy People 2,000, National Health Promotion and Disease Prevention Objectives, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 1990 [DH HS publications (PHS) 90-50212].
4. **McGinnis JM, Ballard-Barbash RM.** Obesity in Minority Population: Policy Implications of Research; Am J Clin Nutr 1991; 53:1512S-4S.
5. **Bierman EL.** Why treat obesity? Contemporary Management of the Overweight Patient, Symposium Proceedings, University of Washington School of Medicine, June 1991.
6. Obesity; American Academy of Family Physicians Monograph; 1991.
7. **Bouchard C.** Current Understanding of the Etiology of Obesity: Genetic and non-genetic factors; Am J Clini Nutr 1991; 53:1561S-5S.
8. **Jackson NY, Proudly JM, Pelican S.** Obesity Prevention, Am J Clin Nutr 1991; 53:16255-305
9. **Bierman EL.** Treatment of Obesity why and how, Nutrition in Practice Symposium; University of Washington School of Medicine; Spring 1990; Vol. 1, No. 2
10. **Jeffery RW.** Population Perspective on the Prevention and Treatment of Obesity in Minority Populations; Am J Clin Nutr 1991; 53:1621S-4S.
11. **Hirsch J.** Energy Balance and Weight Management: Current Concepts: Rx Nutrition: Good Health in Practice; Continuing Education Course, University of Washington School of Medicine; Spring 1990.
12. **Bierman EL.** Obesity: Clinical Challenge and Opportunity; Contemporary Mangement of the Overweight Patient; University of Washington School of Medicine; Spring 1991.
13. **Van Itallie TB.** Health Implications of Overweight and Obesity in the United States; Amm Intern Med 1985; 103:983-988
14. National Center for Health Statistics: Plan and operation of the Health and Nutrition Examination Survey, United States 1971-73. Health Service and Mental Health Administration, Washington, D.C., 1973. DHEW Publication No. (HSM) 73-1310 (Vital and Health Statistics, Series 1, No. 10a, 10b).
15. National Center for Health Statistics. Plan and Operation of the National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80, Washington, D.C.: U.S. Public Health Services, 1981. DHSS Publication (PHS) no. 81-1317 (Vital and Health Statistics, Series 1, No. 15).
16. **Van Itallie TB, Lew EA.** Obesity as a National Health Problem; Obesity Updte; Pathophysiology, Clinical Consequences and Therapeutic Options; CME course; NAASO and Emmory University School of Medicine; Aug. 1992.

Estudios Clínicos
Clinical Studies

Attitudes and Knowledge Toward Bicycle Helmert by School Age Children

Ginel Rodríguez, MD, FAAP* Ana Quintero, MD

Summary: **Approximately 600 children under the age of 15 years, die each year in bicycle-related accidents. Over 80% of these deaths involve trauma to the head. Almost one fourth of all significant brain injuries in children are bicycle related. In spite of these significant statistics, bicycle helmet use in Puerto Rico has not received the necessary publicity to increase their use. Pediatricians should encourage helmet use and counsel parents about the important of this device. A case control study of accidents among bicycle riders experiencing a crash demonstrates that safety helmets reduce the risk of head injury by 85% and brain injury by 88%. The recommendation of current safety counseling practices should be incorporated as part of the routine pediatrician visit. Educational campaings targeted at parents and children focusing on the incidence of consequences of bicycle crashes should be the *primary* goal for all *primary* practicioners, since the effectiveness of helmets in preventing head injuries might substantially increase helmet ownership among children.**

To assess the prevalence of bicycle helmet ownership and the associated factors with this, we surveyed 146 school age children evaluated at the Pediatrics Clinics of the University Hospital Dr. Ramón Ruiz Arnau from January to March 1991. We concluded that only 7.5% of our sample use the helmets.

Introduction

Enough evidence exists establishing that the risk of head injury can be effectively reduced by the use of safety helmets.[1, 2] In spite of this persuasive evidence, children rarely wear helmets and several studies suggest that the prevalence of bicycle helmets use in children is less than 5%.[3, 4] Based on data developed by the National Electronic Injury Surveillances System, it is estimated that in 1985 there were approximately 574,000 bicycle injuries treated in emergency departments of the United States.[5] Approximately 600 children under the age of 15 years die each year in bicycle-related crashes.[6] In over 80% of these deaths, bicycle related trauma involve the head.[7] Most bicycle-related hospital admissions and deaths are due to skull and brain injuries. Almost one fourth of all significant brain injuries in children 14 years or younger, are bicycle related.[8, 9]

The reason for the low prevalence of helmet use among children in unclear and there is little in published literature to answer this question. Commonly suggested reasons for the failure of children to wear bicycle helmets include high cost, uncomfortable design, peer pressure against wearing them, and lack of perceived need.[2, 9, 10]

Pediatricians could have a strong influence in reducing the injury associated with the use of skateboards, bicycles and other types of related exposures and reinforce the injury prevention potential when the devices available are used.

This advice has been incorporated as part of The Injury Prevention Program of the American Academy of Pediatrics[11] for pediatricians. The Injury Prevention Program of American Academy of Pediatrics has been widely received and has great potential to reach millions of families in the United States with important educational messages and materials on brain injury reduction. In Puerto Rico this has not been incorporated yet as part of the health maintenance scheme of the primary practitioners.

The purpose of this study was to assess the knowledge about bicycle helmets among children aged 5 to 17 years old who ride bicycles and their attitudes toward helmet use. We also pretend to determine the prevalence of helmet ownership among these children.

Methods

A convenience sample from the outpatient Pediatrics Clinics at the Hospital was selected on the basis of the investigators prior contacts and experience. Focus group was requested to participate answering a questionnaire given to children who ride bicycle. All of the questionnaires were completed by the physicians in charge of the study. Parents were contacted and informed of the purpose of the study and their cooperation was requested. Any parents or children expressing reluctance did not participate. Children willing to participate received an informed consent addressed to parents. The consent form described the purpose of the study and included the questionnaires. Only children returning a consent signed by parents were included. Children riding tricycles, bicycles with training wheels or in seats

**Assistant Professor, Department of Pediatrics, Universidad Central del Caribe, University Hospital Dr. Ramón Ruiz Arnau, Bayamón, Puerto Rico*

attached to bicycles ridden by others were excluded from the study.

The survey was conducted on a voluntary basis from January 1991, to March 1991, in patients aged 5 to 17 year old.

Children were asked about bicycle helmets ownership, any reasons for not buying a helmet, attitudes toward helmet effectiveness and bicycle related injuries.

Statistical Analysis:

The statistical computer program SPSS was used to evaluate descriptive information obtained from the questionnaires and the Epiinfo program was used for the data entry. Percentual distributions by sex, age, and school grade was evaluated and its relationship with the helmet use.

The relationship among parent scholarity and child use of bicycle helmet. Differences among group were examined with a X^2 analysis or t-test as appropriate. A P value of <0.05 was considered significant.

Table I

Prevalence of Helmet Use by Sex

N = 146

Male: N = 83 (57%)	N = 10* (6%)
Female: N = 63 (43%)	N = (0.7%)

*Helmet Users

$X^2 = 4.92$ P>0.05 NS

Table II

Relationship of Helmet Use and School Grade

	Total Sample	Helmet Use	(%)
1 - 5 Grade	67	6	4.0
6 - 8 Grade	45	3	1.4
9 - 12 Grade	32	2	0.6

$X^2 = 0.44$ P<0.05

Results

A total of 146 children completed the survey. Participants were all school aged, and all owned bicycles and used them regularly.

The mean age of participants was 11 for boys and 10.5 for girls.

The gender distribution for helmets users was 6.8% among boys and 0.7% for girls (Table I) ($X^2 = 4.92$ P>0.05). This was not statistically significant. Of those who used the helmets, 4% were from 1-5 grade, 1.4% were from 6-8 grade and 0.6% from 9-12 grade (Table II). A statiscally significant value was found. ($X^2 = 0.44$, P<0.05).

Of the children surveyed, 45% ride bicycle once per week, and only 7.69% of this group use the helmets, 22% ride bicycle 2-3 times per week, and only 6.25% use the bicycle helmets. 34% of surveyed patients ride bicycle more than 3 times per week but only 8.16% of them use the helmets. (Table III). (P not significant)

Among the total sample, 88% (N=128) knew about the use of the helmet but only 11 children use it representing a 7.7%.

The reasons given by participants for not purchasing helmets are shown in Table IV. By far the most common reason was that they "do not see a need".

The majority of the children who use the helmets have parents between the age 30-39 for a 4.8% (N=69). (Table V), but in general the ratio of using helmets and the parents age was not statistically significant (P 0.05, $X^2 = 2.5$)

Among the whole sample, 60.9% (N=89) know about general protective devices for riding bicycle, 87.6% (N=128) know about the helmets, 12.3%, of our participants (N=18) did not know about the helmets (Table VI). (P not significant)

Table IV

Prevalence of Children Reasons for Not Wearing Bicycle Helmet

	N	%
Don't See a Need	84	57.5
Uncomfortable	8	5.5
Peer Presure	11	7.5
Helmets Cost Too Much	3	2.0
Parents Never Purcyased It	26	17.8

Table III

Relationship Between Frequency of Bicycle Use and Associated Helmet Use	N = 146	%	Helmet Use (N)	Helmet Use (%)	P Values
Once/Week	65	45	5	7.69	NS
2 - 3 Times/Week	32	22	2	6.25	NS
>3 Times/Week	49	34	4	8.16	NS

$X^2 = 0.19$ P>0.05

Table V

Relationship of Parental Age and Children who Use Helmets

Parental Age	Helmet Use
20 - 29	3
30 - 39	7
40 - 49	1
	N = 11

$X^2 = 2.5$ P Value = NS

increasing use is seen among children who are in 1-5 grade. This finding was expected since younger children are visualized as more accident prone than older ones. This misconception should be clarifyed. Older children are prone to more catastrophic accidents, also the highest incidence of bicycle injury occurs in children ages 10 to 14,[13] so the probability of significant morbidity and mortality can be mitigated wearing protective helmets at any age.

In our survey, those children riding bicycle more than 3 times per week wore the helmet more frequently than those riding once per week or 2-3 times per week. It is obvious that the probability of a bicycle accident increases in proportion to the frequency of riding it, but the probability to have at least one catastrophic accident in a single exposure is always present. This reinforces the general recommendation of wearing helmets at all times.

Table VI

Prevalence of Children with Knowledge Towards Bicycle Helmets and Other Protective Divices

	(N)	(%)	P Value
No. of Child With Knowledge About Protective Devices	89	61	NS
No. of Child Without Knowledge of Protective Devices	57	39	NS
No. of Children Who Know About Helmets	128	88	NS
No. of Children Without Knowledge About Helmets	18	12	NS

Of these 146 surveyed, 69 had parents who had studied up to college degrees; 39 had parents with studies up to high school and 38 had parents with only elementary school. In our study, parents who graduated from college had 6 children who use helmets for a 4.1% and those with parents who graduated from high school had 3 children who use helmets for 2% (Table VII).

Table VII

Parental Scholarity and Children Using Bicycle Helmets

	N = Parents	N = Children	(%)
Elementary	38	2	1.4
High School	39	3	2
College Degree	69	6	4.1

Conclusions

Focus group was selected on an exploratory basis, so it would be inapropriate to establish that the obtained information is representative of nonparticipating population of the same age and who is evaluated in other hospitals.

Among the participants, 7.5% owned helmets; other studies revealed that fewer than 5% of school age children wear bicycle helments. Our study found a higher prevalence of helmet use than the 3% to 4% use encountered in previous studies.[2, 12]

More males, (10/83) wear the bicycle helmet than females (1/63). Previous studies have not identify sex preferences in using the helmets. In our study this was not statistically significant for the sample.

Little difference is observed between the helmet use rates among children of different grades. A trend of

We did identify several factors that appeared to affect helmet use. The main reason is associated with the lack of knowledge of it benefits. Peer pressure is an important factor as has been speculated by others.[2, 9] In addition, parental lack of interest in buying a helmet suggests lack of knowledge about injury prevention intervention. This is consistent with a survey of children in Seattle.[14] Helmets cost was not a significant reason for not using it (3/146).

The significant ambivalence of knowing about the benefits of wearing for non-use are probably due to lack of education and lack of knowledge about the effectiveness of this device.

The small proportion of children wearing helmets while riding bicycle (7.5%), points to a community wide bicycle helmet campaign, an important intervention addressed to all children, all socioeconomic groups and to all scholarity levels. This primary prevention intervention can increase helmet use as demonstrated in study done in Seatle, Washington, where helmet use increased from 5.5% before the campaign to 15.7% afterwards.

Helmet use was positively associated with higher parental scholarity. Little difference in helmet use among children from parents who graduated from elementary and high school was observed. This pattern suggests a lack of awareness about the risks associated with bicycle riding among the less educated. On the other hand, parental education had no direct association with whether the child wears a helmet. Even among the most highly educated, barriers to the purchase and use of helmets exist.

Our main goal with this study was to assess on how

children perceived helmets, not parental attitudes and knowledge, however, at the time to design educational strategies, parent's perceptions and attitudes should be addressed, since parental educational achievement clearly influenced children.

We believe that implementation of public health programs should focus on assuring children that helmet use is accepted by their peers since it has been suggested that reasons for nonuse of helmet other than cost might include lack of awareness of benefits and possible negative peer pressure.

This study provides evidence to ask for legislation to ensure that all children who ride bicycle always wear a helmet.

The results of this study therefore provide a useful point for communities developing strategies to increase bicycle helmet use by children. An approach to injury prevention using multiple media including the pediatric visit and schools are the most effective educational interventions to pursue.[15] Pediatricians in practice should begin using the health maintenance visit for individualized counseling.

Acknowledgement

The authors wishes to acknowledge the support given by all the Pediatrics Faculty in the preparation of this paper.

We are also grateful to Mrs. Iris Parrilla, from the Family Medicine Department at UCCEM for reviewing the questionnnaire.

Resumen: **Alrededor de 600 niños menores de 15 años de edad mueren anualmente por accidentes relacionados a bicicletas. Más de un 80% de estas muertes envuelven trauma a la cabeza. Alrededor de un cuarto de todos los traumas al cerebro son relacionados a niños que montan bicicletas. A pesar de estas estadísticas alarmantes, el uso del casco protector en Puerto Rico no ha recibido la publicidad necesaria para aumentar su uso. Los pediátras deben enfatizar el uso del casco y aconsejar a los padres sobre la importancia de este equipo. Varios estudios han demostrado que aquellos que montan bicicleta y usan el casco protector disminuyen el riesgo de trauma a la cabeza en un 85% y disminuyen el daño al cerebro en un 88%. Las recomendaciones sobre esta práctica de seguridad deben ser incorporadas como parte de las visitas rutinarias en las oficinas de los pediátras. Diferentes campañas educativas dirigidas a padres y niños enfocando las consecuencias de los accidentes deberán ser la meta primaria de todos los médicos primarios ya que la efectividad del casco en prevenir daño a la cabeza se espera que aumente el uso entre los niños.**

En vías de establecer la prevalencia sobre el uso del casco y determinar los factores asociados entre los que lo utilizan, encuestamos 146 niños de edad escolar los cuales visitaban las clínicas de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Ramón Ruiz Arnau de Bayamón durante los meses de enero, febrero, y marzo del 1991. Concluimos que solo 7.5% de nuestra muestra usa el casco protector.

References

1. **Dorsch MM, Woodward AJ, Somers RL.** Do bycicle helmets reduce head injury severity in crashes? Accid Anal Prev 1987, 9:183:190
2. **Wasserman RC, Waller JA, Monty M, Emery AB, Robinson DR.** Bicyclists, helmets and head injuries a rider-based sutudy of helmets use and effectiveness. AM J Public Health 1988, 78:1220-1221
3. Centers for Disease Control. Bicycle-related injuries: Data from the national electronic injury surveillance system. MMWR 1987; 36:269-270
4. **Selbst SM, Alexander D, Ruddy R.** Bicycle-related injuries 87, 141:104-144
5. Centers for Disease Control, Bicycle related injuries: data from the national electronic injury surveillance system. MMWR 1987; 36:269-270
6. **Weiss BD. Bicycle helmet use by children: Knowledge and behavior of physicians AM J Public Health 1986, 76:1022-1023**
7. **Basch CE.** Focus group interview; and underutilized research technique for improving theory and practices in health education. Health Educ Q 1987; 14:411-448
8. **Fife D, Davis J, Tate L, Wells JK, Mohan D, Williams A.** Fatal injuries to bicyclists: the experience of Dade County, Florida J Trauma 1983; 23:745-755
9. **O'Rourke NA, Costello F, Yelland JDN, Stuart GG.** Head injuries to children riding bicycles. Med J Aust 1987; 146:619-621
10. **Weiss BD.** Preventing bicycle - related head injuries. NY State J Med 1987; 87:319-320
11. American Academy of Pediatrics. Committee on Accident Prevention. The Injury Prevention Program.
12. **Weiss BD.** Bicycle helmet use by children. Pediatrics 1986; 77:677-679
13. **McIntire MS, Greensher J, Bass JL.** Injuring control for children and youth. American Academy of Pediatrics Elk Grove Village, IL, 1987; pp 15-27, 80-117
14. **Beigman AB, Rivara F.** The Seattle Children's Bicycle Helmet Campaign AJDC 1990; 144:727-731
15. **Mick Stt., Albert JJ.** The pediatrician as advocate. Pediatric Clin North Am 1985; 31:243-249

Evaluación de Recién Nacidos a Madres con Historial de Uso de Cocaina Durante su Embarazo

Cocaina en recién nacidos de sustancias adictivas, deben considerarse de alto riesgo para síndrome de muerte infantil súbita, por lo que deben ser evaluados cuidadosamente.[9]

Cuando la cocaína se usa intermitentemente, se estimula la liberación e inhíbe la recuperación de dopamina y norepinefrina en áreas seleccionadas del cerebro.[13] Un estudio en infantes recién nacidos con historial de exposición intrauterina a cocaína encontró que, 87.2% mostraron signos transitorios de irritación del sistema nervioso central, incluyendo aumento del tono muscular, temores e irritabilidad; y 43.6% de estos infantes tenían electoencefalogramas anormales durante la primera semana de vida. La anomalías del electroencefalograma estaban aún presentes en 10 infantes entre los 8 y 19 días de vida, pero en sólo 1 entre los 3 a 12 meses.[5] Estas anomalías clínicas y del electroencefalograma pueden ser el resultado de la disparabilidad y función de neurotransmisores.[10]

El propósito de este estudio es evaluar el comportamiento clínico de los recién nacidos a madres que usaron cocaína durante su embarazo, determinar si desarrollaron síndrome de abstinencia, evaluar los niveles de cocaína en orina, evaluar la presencia de anomalías congénitas renales y del sistema nervioso central y determinar el perfil físico mediante percentilas de peso, talla y circunferencia cefálica.

Hipótesis

1- Existe asociación entre uso de cocaina en madres embarazadas y presencia de anomalías renales y/o del sistema nervioso central de sus bebés.

2- Existe la probabilidad de desarrollo de síndrome de abstinencia a la cocaina en bebés cuyas madres consumieron cocaina durante su embarazo.

3- Existe asociación de bajo peso, talla y circunferencia cranial versus edad gestacional en bebés cuyas madres consumieron cocaina durante su embarazo.

Método

Este es un estudio de tipo descriptivo y prospectivo, en el que evaluamos un total de 25 recién nacidos, a madres que voluntariamente informaron haber usado exclusivamente cocaina durante su embarazo. Estos nacimientos ocurrieron en el Hospital Municipal de San Juan de Septiembre de 1989 a Marzo de 1990.

Se identificaron estas madres por el historial realizado por los obstetras al momento de ser admitidas a sala de parto.

Se evaluó el sistema nervioso central de los neonatos mediante el uso de la sonografía de fontanela y el electroencefalograma. Se utilizó un sonógrafo "Technicare Autosector" con transductor de 7.5 megahertz, para realizar el sonograma de fontanela, al igual el sonograma renal para evaluar el sistema urinario. Estos estudios se realizaron previo al alta del paciente.

El electroencefalograma se realizó bajo los servicios comunes del Centro Médico de Puerto Rico durante las primeras 48-72 horas de vida con un electroencefalógrafo modelo #8-18 Grass.

Se tomaron muestras de orina para toxicología, donde se detectan niveles de cocaína, entre otras drogas, por el método de fluorescencia directa de Abbot, confirmando así la ausencia de otras drogas en la orina del paciente.

Se tomaron las medidas antopométricas: peso, talla y circunferencia cefálica al momento de admitirse el paciente a Nursery, y por la tabla de Dubowitz se determinó si estas eran adecuadas para la edad gestacional del neonato.

Para evaluar el desarrollo de síndrome de abstinencia se utilizó la observación clínica. Estos bebés se observaron por el desarrollo de uno de los siguientes datos clínicos: irritabilidad, abrasiones en cara y extremidades, chupado inadequado, tremores, diarreas, vómitos, convulsiones, congestion nasal, apnea, lagrimeo, cambio de coloración en la piel.

Para este estudio se utilizaron medidas de tendencia central.

Resultados

Evaluamos un total de 25 neonatos, productos de madres que refirieron haber consumido durante su embarazo exclusivamente cocaina, y que nacieron durante los meses de Septiembre de 1989 a Marzo de 1990 en el Hospital Municipal de San Juan.

A 20 de ellos se le realizaron electroencefalogramas, siendo todos normales. Se realizaron 13 sonogramas renales, sin encontrar hallazgos anatómicos anormales. A 15 se le realizaron sonogramas de fontanela, en 1 se reportó hidrocefalia mínima y hemorragia intraventricular grado I (tabla 1).

Tabla 1

Resultados de los Electroencefalogramas y Sonogramas de Fontanela y Renal

Estudios/ n	Normal	%	Anormal
EEG / 20	20	100	0
Sonograma / 15 fontanela	14	93.3	1 (Hidrocefalia min HIV grado 1)
Sonograma / 13 renal	13	100	0

El 84% (20) de todos los recién nacidos eran a término, versus el 16% (5) que nacieron entre las 35 y 37 semanas de gestación (tabla 2)

El 76% (19) de estos bebés presentó una talla mayor o igual al 50% percentila, versus 24% (6) que presentó 10% de percentila o menos (gráfica 1).

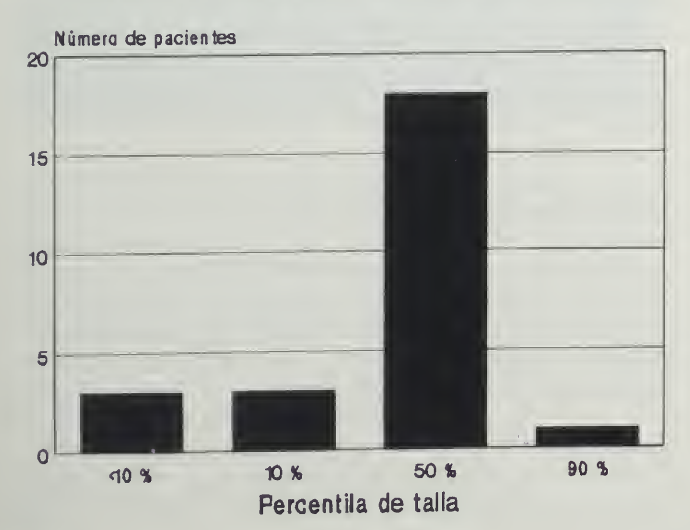
Encontramos que el 40% (10) de los neonatos presentaba un 50% de percentila de peso para su edad gestacional, 40% (10%) presentaba 10% de percentila Y 20% (5) presentaba menos del 10% de percentila (gráfica 2).

Tabla 2

Edad Gestacional de los Recién Nacidos a Madres con Historial de Uso de Cocaina

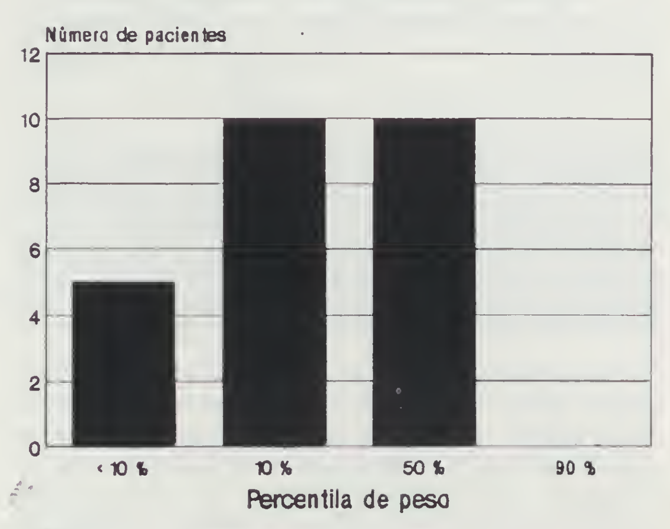
Edad gestacional (semanas)	Frecuencia
35 - 37	20%
38 - 40	68%
41 - 42	12%

percentila de talla de los recién nacidos a madres usuarias de cocaína



Gráfica 1

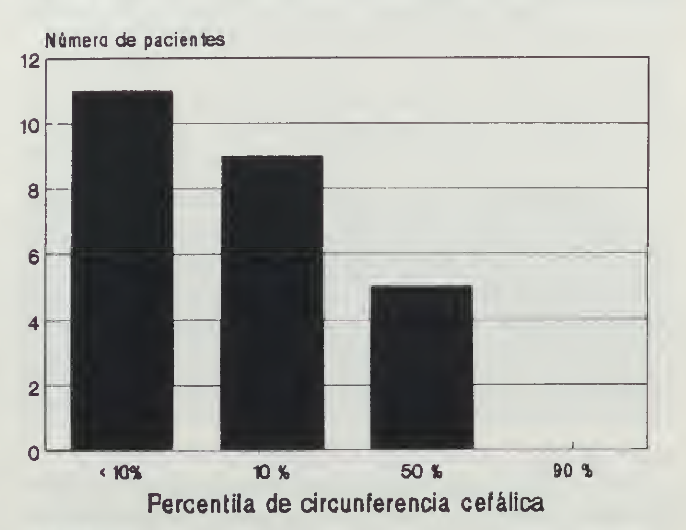
Percentila de peso de los recién nacidos a madres usuarias de cocaína



Gráfica 2

Por otro lado, al evaluar la circunferencia cefálica encontramos que el 80% (20) de estos neonatos presentaban 10% o menos de percentila para su edad gestacional. De éstos el 55% (11) presentaba menos del 10% de percentila (gráfica 3).

Percentilla de circunferencia cefálica de bebés de madres usuarias de cocaína



Gráfica 3

En el 80% de estos bebés no se observó evidencia clínica que sugiriera Síndrome de Abstinencia, sin embargo el 20% (5) restante desarrolló irritabilidad, abrasiones en la piel, temblores, chupando inefectivo o combinación de estos signos (tabla 3). El signo clínico que con mayor frecuencia observamos fue irritabilidad, seguido de abrasiones en la piel, temblores y chupado inefectivo. Estos son signos sutiles, pero detectables.

Tabla 3

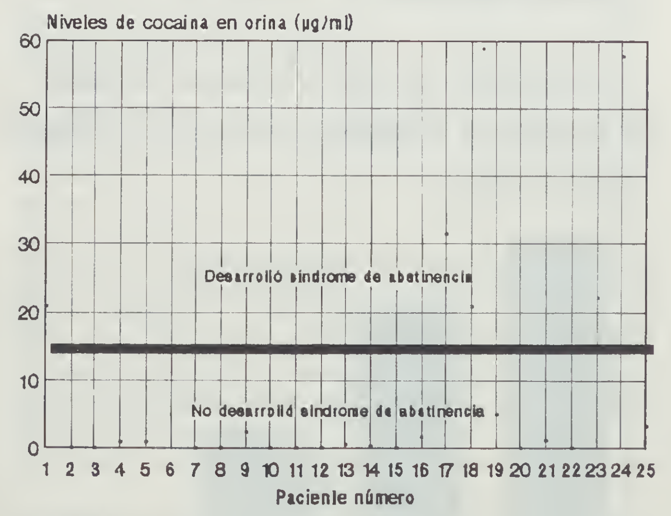
Distribución Porcentual de Sintomatología Observada en Recién Nacidos a Madres Usuarias de Cocaina

Síntomas	Frecuencia*	Porciento
Irritabilidad	2	40%
Tremor y chupado inefectivo	1	20%
Abrasiones de la piel	1	20%
Irritabilidad y abrasiones de la piel	1	20%

*Número de casos sintomáticos .5

Al evaluar los niveles de cocaina en orina realizados a estos bebés, los mismos fluctuaban desde 0 hasta 57.6 ug/ml, siendo el valor considerado normal 0.03 ug/ml. Es significativo que 5 pacientes presentaron niveles mayores de 20 ug/ml, y dichos pacientes fueron los que desarrollaron hallazgos clínicos de Síndrome de Abstinencia (gráfica 4).

Niveles de cocaína en orina y desarrollo de síndrome de abstinencia



Gráfica 4

Conclusión

En el periodo de tiempo estudiado (Septiembre, 1989 a Marzo, 1990) en los 25 neonatos estudiados, no encontramos asociación entre el uso de cocaína en madres embarazadas y presencia de anomalías anatómicas renales y/o del sistema nervioso central de sus productos, detectables por sonograma renal, sonograma de fontanela y/o electroencefalograma.

Observamos que en los pacientes de nuestro estudio que desarrollaron síndrome de abstinencia se detectaron niveles de cocaina en orina por encima de 20 ng/ml, por lo que encontramos que existe relación entre el nivel de cocaina en orina y el desarrollo de Síndrome de Abstinencia.

Encontramos una relación de baja circunferencia cefálica para la edad gestacional en estos neonatos. Es llamativo el hecho de que tanto como el 80% de estos niños presentaron una percentila de circunferencia craneana de 10% o menos, lo que sugiere un posible efecto de la cocaina sobre el crecimiento intrautero de la cabeza de estos recién nacidos.

Recomendaciones

1- Deben realizarse niveles de cocaina en orina a todo neonato de cuya madre se sospeche el uso de cocaina durante su embarazo.

2- Se debe seguir de cerca aquellos pacientes cuyos niveles de cocaina en orina sean mayores de 20 ug/ml, ya que estos con mayor probabilidad desarrollarán Síndrome de Abstinencia.

3- Sería de gran importancia estudiar el desarrollo psicomotor y de la circunferencia cefálica de los pacientes evaluados en este estudio, para determinar si existe un efecto a largo plazo en el desarrollo neurológico e intelectual de los mismos.

4- Se deben ofrecer programas de educación en salud a las madres embarazadas, que enfatize sobre el efecto adverso de la cocaina, al exponer a sus hijos intrauterinamente a la misma.

Referencias

1. Pediatrics. 1986; feb.; 77(22):209-11
2. **Wilson JG.** Environment and birth defects. New York: Academic Press, 1973; 227-84
3. **Chasnoff-IJ.** Others. Perinatal cerebral infarction and maternal cocaine use. J Pediatrics 108:456-459, Mar. 1986
4. **Chasnoff-IJ.** Perinatal effect of cocaine. Contemp. Ob/Gyn 29:163-179, May 1987
5. **TM Doberozak, et al.** J Pediatrics in press, 1988.
6. **Le Blanc PE.** and others. Effects of intrauterine exposure to Alkaloidal cocaine. Am J Dis Child 141:937-938, Sept. 1987.
7. **NE Chaney, et al.** J Pediatrics 112:134, Jan. 1988.
8. **Telsey AM, Merrit TA, Dickson SD.** Cocaine exposure in a term neonate. Clin Pediatrics Phila. 1988 Nov. 27 (11):547-50
9. Pediatrics in Review, Vol. 9, No.9. March 1988; pag. 276.
10. **Doberozak TM, Shanzer S, Senie RT, Kandall SR.** Neonatal neurologic and electroencefalographic effects of intrauterine cocaine exposure. J Pediatrics. 1988, Aug. 113(2):354-8

Resúmenes Breves de Estudios Clínicos
Brief Clinical Studies Reports

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CLINICAL CRITERIA OF RISK FOR PRESENCE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (AMI) AS A GUIDE FOR OPTIMIZING ADMISSION TO CORONARY CARE UNITS.

José Gómez, M.D., Jorge Jované, M.D., Eduardo Mirabal, M.D.

In order to achieve a better selection of admission to CCU or to General Medicine Floor of patients presenting to the Emergency Room (ER) with chest pain; a retrospective study of a set of 16 clinical criterias was applied at the initial ER evaluation. This included patients seen with the following diagnoses: AMI, Unstable Angina Pectoris, Chest Pain R/O MI, and Chest Pain cause to be determined.

Retrospective evaluation of 181 medical records of patients admitted through ER at Damas during 1989 and 1991 was performed. Of these, 63 cases were discarded because of age or poor documentation. The set of criteria were grouped in five major clinical categories:

1. Abnormal Cardiac Symptoms. 2. Positive Framingham Risk Factors. 3. Hemodynamic Status. 4. Abnormal EKG Findings. 5. Concomitant or precipitating Conditions.

This analysis reveal that patients with AMI presented an average of 65 Y/O, presented two or more risk factor and clear cut evidence of AMI in electrocardiogram, or Acute Heart Failure Symptoms. 90% of those who died were 77 Y/O in average and most of them had 2 or 3 others systemic illnesses.

Complicated or lethal MI's were virtually absent in patients less than 55 Y/O, had two risk factors and EKG findings were not as indicative for AMI.

This evaluation suggest that based on readily available Clinical Criteria it is possible to indentify subsets of the patients at risk for developing AMI or death which will benefit of the intensive management of CCU, while the others, with low risk profile for MI, may benefit from a more conventional management and observation outside CCU.

SOLUTE REMOVAL IN CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DYALISIS (CAPD) VS. HEMODYALISIS (HD) PATIENTS.

Luz E. Peguero, M.D., Angel Rivera Vázquez, M.D.

Patients with end stage renal disease (ESRD) may benefit from any of three therapeutic modalities: HD, CAPD and kidney transplantation. It has been stated in the literature that solute removal (BUN, Creatinine, Potassium, Bicarbonate) in the HD is more effective. It is our experience that CAPD is a good or better than HD in this parameter. Randomized retrospective evaluation of 24 CAPD patients and 20 HD patients was performed from January 1991 to April 1992. Both were comparable as to mean age and sex distribution.

Our sequential study demonstrate hat CAPD patients, showed better parameters which suggested to us that solute removal is as good or better than patients with HD.

In our limited study solute removal in CAPD is as effective or more in solute removal than HD as a long term therapeutic modality for ESRD. In addition, hematological studies also suggest that hematopoyesis appears to be less adversely affected in CAPD patients.

DETECTION OF CRITICAL CORONARY LESION BY DIPYRIDAMOLE THALLIUM 201 PHARMACOLOGIC STRESS TEST (DTS).

Rigoberto Ramos, M.D., Nelson Rodríguez, M.D., Dennis Albino, MS, Julio Morales, M.D., Hiram Rivera, M.D., Félix M. Cortés, M.D., FACC

To evaluate the presence of Critical Coronary Artery Obstructive lesions (70%), in patients who were unable to perform any form of Exercise Test, a Thallium two hundred one Perfussion Scan were performed after the administration of intravenous dipyridamole. A total of forty eight patients have been studied, eighteen males, thirty females, mean age of 66 Y/O (39-88).

A reversible abnormal perfusion scan (positive test) was present in fifteen patients (31%), Coronary Arteriography was performed in one of them, seven showed critical lesions; five others patients (11%) were considered to have probable defects, three of them on angiography had critical lesions.

There were no significant hemodynamic changes as results of the dipyridamole infussion. A mean decrease in systolic pressure of 7mm Hg, and increase in heart rate of 10 beats/min. Transient side effect occurred in 73%, there was no need to discontinue the infussion.

At present, DTS is an accepable pharmacologic stress test study to detect patients with critical coronary obstructive lesions. Of twenty patients with probable critical lesion on DTS, twelve were studied with Coronary Angiography, ten (83%) of them demonstrated Critical Obstructive Lesions.

MAGNESIUM SULFATE PROTECTS REPERFUSED MYOCARDIUM TO SUBSEQUENT BRIEF CORONARY STENOSIS.

F. Santoni, H. Mass, N. Rodríguez, O. Santiago, M. Castro, L. Feliciano, I. Montalvo, N. del León, V. Monsanto. Department of Physiology and Medicine, Ponce School of Medicine, Ponce, Puerto Rico, 00732

The effects of magnesium sulfate (MS) on the regional contractile response of stunned myocardium (SM) to a subsequent brief coronary occlusion (CAO) was examined in the pentobarbital nesthetized, acute, open-chest preparation. Regional contractile function was defined as percent segment shortening (%SL), segment stroke work (SSW) and segment power (PWR). 30 sec CAO's were performed prior to, an 70 min following stunning and reperfusion. Stunning was produced by a 10 min CAO of a branch of the circumflex artery. Immediately upon release of th 10 min CAO, either dextrose (D5W, 10cc, n=10) or MS (100 mg/kg, IV) was infused over a 10 min period. Prior to stunning, an initial 30-sec CAO produced similar decreases in %SL (100 + 10%, SSW (80 + 10%)

and PWR (90 + 20%) in both MS and dextrose groups. Following stunning, a 30-sec CAO at 70 minutes produced similar decreases in %SL, SSW and PWR in the dextrose group. The MS group, however, incurred diminutions of only 30 + 5%, 25 + 10%, and 20 + 10%, respectively ($p < 0.05$ vs. D5W). We conclude that MS confers and apparent cardioprotective effect on reperfused myocardium to a subsequent brief coronary stenosis. This have important clinical correlation to human models of vasospastic ischemia and angioplasty. Supported by NIH RCMI 1-G 12RR03050 and NIH MBRS 5-S06-GM8239.

EVALUATION OF DIAGNOSTIC TEST FOR HEPATOCELULAR CARCINOMA AT VETERANS ADMINISTRATION, Sara N. García, M.D., Jaime Martínez, M.D.

Serum alfa-fetoprotein determination is the most common test used in the diagnosis of advanced hepatocellular carcinoma. However, the value of it as an independent specific test to establish the diagnosis of HCC has been limited because elevated serum AFP levels can be found in some patients with non-malignant liver disease as cirrhosis and hepatitis; also, AFP can be normal in early stage of hepatocellular carcinoma aproximatelly 10%. This study investigated the specificity and predictive value of other tests as alkaline phosphatase and hepatic enzymes and radiological studies in the diagnosis of HCC.

Biopsies of fourty patients with radiological evidence of hepatic mass were reviewed. Nineteen were histologically proven hepatocellular carcinoma, 90% had history of ethanolism with docummented cirrhoris by liver/spleen, 3 patients had RBs positive and I patient had HCV positive.

Study was divided in two phases; First, laboratory analysis in which was compared alfa-fetoprotein level with hepatic enzymes mostly AP. Second, radiological studies done as abdominal sonogram and CT, liver/spleen and gallium were compared.

As a result, alfa fetoprotein was found to be less than 200 in 44% of patients and alkaline phosphatase was more than 200 in 80%. Also, abdominal sonogram and CT were positive in 100% of patients. Althought alfa-fetoprotein is the most common used method in the diagnosis of HCC, it has been demonstrated that higher levels of AP correlates more with it. Also, is more cost effective to perform an adbominal sonogram and gallium scan than the complete battery of radiologic studies we are used to do.

CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOME OF HIV PATIENTS WITH PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA. Harry Ruiz, M.D., José Curet, M.D., Carlos Ramírez-Ronda, M.D., Angel Laureano, M.D., and Algia Ojeda, M.D., San Juan Veterans Affairs Hospital, Puerto Rico.

Although advances in detection and management. Pneumocystis carinii penumonia (PCP) continues to be a serious problem to HIV infected patients. The "typical" pattern of clinical presentation have become increasingly varied with the use of antiviral therapy and anti-Pneumocystis prophylactic agents. Regardless of presentation, the response to therapy depends on starting treatment as early as possible.

We conducted a restrospective study of HIV positive patients with documented PCP by bronchoscopic bronchoalveolar lavage from 1986 to 1991. Medical records, radiologic studies and aerologic tests were reviewed and recollected data were analized by statistical means.

Clinical features consisted of non-productive cough (88% and progressive dyspnea (75%) with crackles (42%) or fever (84%). Mean p02 was 68 mm Hg and A-agradient was 43. Serum LDH levels were 390 ± 103. Most common radiologic findings were diffuse interstitial (40%) and reticulonodular pattern (33%). One fourth of patients were receiving antiviral therapy and only 16% anti-pneumocystis prophylaxis. Around 63% completed therapy with Pentamidine, 38% with Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMZ) and only 21% received corticosteroids. Forty-four percent of subjects started on TMP-SMZ were changed to Pentamidine due to failure of therapy. Overall survival was around 90%. No correlation were found between clinical picture, laboratory findings, previous episodes of PCP, antiviral or prophylactic therapy and final outcome.

HLA PROFILE IN SERONEGATIVE SPONDYLOARTHROPATHIES (SNSA). F. Cabrera, M.D., D. Cortés, M.D., R. Lluberes, M.T., O. Arill, M.D., E. Mejias, M.D. Veterans Administration Medical Center, San Juan, Puerto Rico.

An association between HLA-B-27 and the seronegative arthritis, including Reiter's Syndrome (RS), Ankylosing Spondylitis (AS) and Psoriactic arthritis with spondylitis (PsA) has been reported in caucasians and other groups. In view of our ethnic heterogeneity we decided to evaluate class I and II HLA antigens among a group of 35 patients (32 males, 3 females) with those diagnosis. Our results are as follows: (1) 10/35 (29%) had AS; 5/35 (14%) had RS and 20/35 (57%) had PsA, (2) IILA B-27 was detected in 70% of AS; 20% of RS and 21% PsA. (3) HLA-DR-4 was found in 40% of AS; 100% of RS and 26% of PsA.

From our preliminary studies it is suggested that: (1) B-27 although with increase frequency in SNSA is not as specific as in white caucasians with AS (81%) and RS (73%) (2) There was an unexpected high frequency of DR-4 in RS in P.R. (100%) compared to 38% in other studies. (3) Our HLA B-27 profile for PsA (21%) and DR-4 (26%) is most consistent with those patients with PsA ((17% for B-27 and 28% for DR-4) in a recent prospective study in USA. Further studies are warrant ed to categorize those profilae with specific clinical and radiological manifestations that may assist in a better understanding of these conditions.

Club del Asmático
Ashmatic Club



CLUB DEL
ASMATICO

9 de noviembre de 1992

A toda la clase médica de Puerto Rico:

Glaxo Caribbean ha creado el **Club del Asmático,** una organización sin fines de lucro con el propósito de aumentar los conocimientos sobre el asma, una enfermedad respiratoria crónica que hoy en día afecta entre 10 a 20 millones de pacientes adultos y niños en América.
El Instituto Nacional de la Salud ha establecido la importancia que tiene la educación del paciente en el control efectivo del asma. Con este fin, el **Club del Asmático** proveerá información indispensable para el manejo eficaz del asma. De manera que pueda mejorar la calidad de vida del paciente.

¿Cómo se beneficiarán sus pacientes al pertenecer al Club del Asmático?

1. Recibirán periódicamente material educativo que les ayudará en el control de la enfermedad.
2. Tendrán la oportunidad de obtener equipo médico de gran valor en el manejo del asma.
3. Les mantendremos informados de los nuevos avances en el manejo del asma.
4. Tendrán la oportunidad de conocer a otras personas que, al igual que sus pacientes, padecen de asma y podrán compartir sus experiencias.
5. Tendrán la oportunidad de participar en clínicas del asma en diferentes puntos de la Isla.

¿Cómo pueden pertenecer al club?

La membresía es gratis, el único requisito es padecer de asma y desear mejorar su calidad de vida.

No importa su edad.

Si necesitan mayor información, pueden comunicarse con el "Club del Asmático" al 250-7580 (área metropolitana) o al 1-800-462-5544 (Isla).

Socios Nuevos/ New Members

ACTIVOS

Belmont Rodríguez, Wallance MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este República Dominicana, 1983, Medicina Interna. Ejerce en Caguas.

Conaway Lanuza, Ralph C MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de México, D.F., 1971, Cardiología. Ejerce en Hato Rey.

Enrique Seiders, Elissa MD - Escuela de Medicina Universidad del Valle, Cali, Colombia, 1975, Obstetricia y Ginecología. Ejerce en Ponce.

Miranda Guzmán, Miguel A MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1976, Medicina General. Ejerce en Ponce.

Vargas Vargas, Carmen L MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara, México, 1983, Medicina General. Ejerce en Lajas.

Eliza García, Miguel A MD - Escuela de Medicina Universidad Santiago de Compostela, España, 1976, Anestesiología. Ejerce en Hato Rey.

Marrero Santiago, Ricardo MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1977, Medicina General. Ejerce en Hato Rey.

Philippi de la Peña, William E MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1986, Neumología. Ejerce en Río Piedras.

Ramírez Pérez, Félix MD - Escuela de Medicina Facultad de Medicina de Valencia, España, 1978, Medicina de Familia. Ejerce en San Juan.

Remedios Carbone, Carlos MD - Escuela de Medicina Ponce School of Medicine, 1986, Radioterapia. Ejerce en Coto Laurel.

Rivera Martínez, Antonio MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, RD y Universidad de Valencia, España, 1983, Medicina General. Ejerce en Ponce.

Rivera Núñez, Efraín MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1982, Medicina General. Ejerce en Yabucoa.

Rivera Colón, Rafael MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1979, Medicina de Emergencia. Ejerce en Guaynabo.

Rivera Rivera, Osvaldo MD - Escuela de Medicina San Juan Bautista, 1980, Medicina Interna. Ejerce en Ponce.

Rodríguez Carrasquillo, Luis MD - Escuela de Medicina Universidad de Sevilla, 1978, Medicina de Familia. Ejerce en Carolina.

INTERNOS-RESIDENTES

González Cebollero, Ernesto MD - Escuela de Medicina . Ejerce en Hato Rey.

Paulino Payano, Mario E MD - Escuela de Medicina Universidad Central del Este, República Dominicana, 1986, Pediatría. Ejerce en Bayamón.

Vega Pérez, Nayda E MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1991, Oftalmología. Ejerce en Río Piedras.

AFILIADOS

Ortiz Flores, Sonia Enid MD - Escuela de Medicina San Juan Bautista, 1991, Medicina General. Pueblo ejerce, San Juan.

Vázquez Carrero, Mirza MD - Escuela de Medicina Ponce School of Medicine, 1985, Medicina General. Ejerce Ponce.

REINGRESOS

Alsina Capó, Manuel F MD - Escuela de Medicina Hahhemann Medical College, 1944, Urología. Ejerce en Ponce.

Elías Correa, Jaime MD - Escuela de Medicina Universidad Santiago de Compostela, España, 1969, Obstetricia y Ginecología General. Ejerce en Río Piedras.

Nazario Guirau, Luis A MD - Escuela de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara, 1977, Cirugía. Ejerce en San Juan.

Vivoni Farage, Víctor MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1972, Cirugía. Ejerce en Arecibo.

REINGRESOS ACTIVOS

Calero Cerezo, Carmen M MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1971, Pediatría. Ejerce en Aguadilla.

Fonfrías Ramírez, Walter L MD - Escuela de Medicina Universidad de Granada, 1972, Cirugía. Ejerce en Santurce.

Vázquez Figueroa, Samuel MD - Escuela de Medicina Universidad de Puerto Rico, 1981, Pediatría. Ejerce en Cayey.

Noticias de la Ama
Ama News



WOMEN 50 AND UNDER HAVE LOWER RATE OF PULMONARY EMBOLISM THAN MEN OF SAME AGE

Chicago—Contrary to current reports, rates of pulmonary embolism may not be higher in women than men, according to a study published in this week's *Journal of the American Medical Association.*

"Women 50 years old and under had a decreased frequency of pulmonary embolism compared with men of that age (16 percent vs. 32 percent), but there was no difference in patients over 50 years," writes Deborah A. Quinn, MS, of the Pulmonary/Critical Care Unit, Massachussetts General Hospital, Boston, with colleagues.

"The occurrence of pulmonary embolism (obstruction of the pulmonary artery; can be life threatening) has been reported to be higher in women than in men due to estrogen use, childbearing, and an increased frequency of thrombophlebitis," they write. Thrombophlebitis is inflamation of part of a vein along with clot formation in the affected segment.

The authors report on 496 women (aged 18 to 98 years) and 406 men (aged 18 to 91 years) who were suspected of pulmonary embolism. Patients were from six clinical centers in Connecticut, Massachusetts, Michigan, North Carolina and Pennsylvania. All patients had a ventilation/perfusion lung scan (V/Q scan), a test to diagnose pulmonary embolism. A subset of 727 had pulmonary angiograms to test for pulmonary embolism.

"The overall frequency of pulmonary embolism, defined as pulmonary embolism status, was 29 percent (260 of 902 subjects)," they found. "[I]n patients aged above 50 years there was no difference in the frequency of pulmonary embolism between women (31 percent, or 94 of 307) and men (34 percent, 95 or 280)."

They add: "The risk factors for pulmonary embolism were the same for women and men, except that women using oral contraceptives had an increased risk of pulmonary embolism following surgery. Although the V/Q scan was a useful tool in the preliminary evaluation for pulmonary embolism in these women, a pulmonary angiogram was often needed for accurate diagnosis."

LUNG SPECIMENS TAKEN DURING AUTOPSIES SHOWS LINK BETWEEN PASSIVE SMOKING AND CANCER

Chicago—Examionation of lung samples taken during autopsies shows that passive smoke is a contributing factor to lung cancer, according to a study published in this week's *Journal of the American Medical Association.*

Dimitrios Trichopoulos, MD, of the Harvard School of Public Health, Boston, and colleagues, studied more than 30 tissue samples taken from 283 each of subjects who died in Athens, Greece, or the surrounding area. The sample were taken between Sept. 1986 and Oct. 1990 from men and women 35 years of age or older who had died within four hours from causes other than respiratory ailments or cancer. The samples were examined in Turin, Italy.

The researchers were able to arrange interviews with 206 family members of the deceased to learn about their smoking habits and those of their spouses, as well as other variables.

Among the 206 subjects whose families were interviewed, there were 62 females, 41 of them non-smokers. Among the non-smoking females, 17 were married to husbands who smoked sometime during their lives. Thirteen were married to husbands who never smoked. Relevant information was not available for 11 of the non-smoking women.

Lung specimens were examined for cell changes and other pathological entities that may be lung cancer risk indicators or possibly precancerous lesions (EPPL).

The study found that non-smoking women exposed to environmental tobacco smoke through their husbands had a significantly higher mean value of EPPL, although the estimates were not precise.

The researchers found that in comparison with non-smokers, EPPL values were significantly higher among current smokers and higher, but not significantly so, among former smokers.

The researchers conclude: "The finding concerning passive smoking is statistically significant and adds to the substantial body of evidence linking exposure to environmental tobacco smoke with lung cancer."

The association between involuntary smoking and lung cancer has been supported by most epidemiologic studies, but the researchers say theirs is the first passive smoking study using autopsy samples.

DAY CARE CHILDREN HAVE MORE INFECTIONS BUT GET MANY HEALTH BENEFITS

Chicago—Day care settings provide opportunities and obstacles for better health for preschoolers, according to a review published in this week's *Journal of the American Medical Association.*

"Because preschool-aged children spend increasing time in structured day-care settings, the risk for some

infectious diseases has increased," writes Stephen B. Thacker, MD, MSC, from the Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control, Atlanta, with colleagues.

"At the same time, child day-care settings present opportunities for ensuring healthier children through enhanced development, safer environments, better nutrition, increased vaccination coverage, and health promotion."

The authors reviewed published English-language literature for background information on infectious diseases and injury in day care and outline measures to address these health care needs.

"Since 1970, the proportion of working mothers of children under five years of age has risen from approximately 30 percent to 60 percent," they note. Average annual day-care costs per child ar $3,000 (range, $1,500); some families may be spending one-third of their gross income on child care.

"Compared with preschool-aged children reared at home, among children in day care the risk of some infectious diseases was two to four times greater," they write. Factors associated with disease transmission were large numbers of children in close and direct physical contact; infants and toddlers often have poor personal hygiene, are incontinent, and frequently place their hands and other objects in their mouths; young children are susceptible to a number of infectious organisms; and many infected children are highly contagious before showing symptoms.

"Rates of both intentional and unintentional injuries in day-care settings were somewhat lower than those for children cared for at home," they found. This included child sexual abuse, where one survey of state child-protection officials found the annual rate of abuse in day-care settings to 5.5 children per 10,000 enrolled, compared with 8.9 per 10,000 children under age six cared for at home.

"Primary care providers —especially pediatricians and family physicians— must recognize not only the health and safety issues related to child day care but also their critical role and the impact of child day care and child development (cognitive and behavioral)," they write. "[C]linicians and public health departments play a critical role in the assurance of quality in child-care settings through disease and injury control and by health promotion through training and education of parents, staff, and children."

BREAST AUGMENTATION MAY LIMIT EFFECTIVENESS OF MAMMOGRAPHY

MARINA DEL REY, Calif.—Breast implants often make it harder to obtain accurate mammograms, according to a study published in this week's *Journal of the American Medical Association.*

"In most women with breast implants, there is a decrease in measurable breast tissue [visualized] on the postaugmentation mammogram," writes Neal Handel, MD, from The Breast Center, Van Nuys, Calif., with colleagues.

Handel released the research today at the AMA's annual Science Reporters Conference.

"[T]here has been growing concern that breast implants adversely affect mammography, possibly delaying the diagnosis of cancer," they write. "As the population of women with [augmentation mammaplasty] ages, these individuals are increasingly at risk for breast cancer. It is important to understand how silicone implants affect mammography.

The authors report on 68 consecutive women (126 breasts) undergoing breast augmentation. Preoperative and postoperative mammograms were available for comparison. The authors studied the impact of a number of variables on post-operative visualization of the breast, including type of mammography performed (compression vs. displacement), type of implant used (smooth-shell or polyurethane foam-covered), breast size, implant position (superficial or deep into the pectoral muscle), and degree of capsular contracture.

When an implant is inserted in the breast, an envelope of scar tissue forms around it. Ordinarily, the scar tissue remains soft and pliant. Sometimes, however, it thickens and contracts. When this occurs, the breast may become firm and distorted, a condition known as capsular contracture or encapsulation.

"The major factor affecting mammography is capsular contracture," they found. "Little or no capsular contracture," they found. "Little or no capsular contracture results in a 30 percent reduction in the area visualized; moderate or severe contracture results in a 50 percent reduction."

They also found that more breast tissue was seen when the implant was positioned beneath the pectoral muscle, as opposed to just beneath the breast itself.

Displacement mammography was found to be somewhat better than conventional compression mammography, with about five percent more breast tissue is visualized using the technique. Displacement mammography was introduced a few years age with the hope it could overcome the limitations associated with compression mammography in the augmented patient.

The authors observed that in women with very small breast size, there was less decrease, and in some cases an increase, in the area visualized after augmentation. They say that in these small-breasted women, the silicone implants push the breast tissue away from the chest wall and actually facilitate mammography. Implant size and type had little or no effect on the amount of breast tissue seen after augmentation for all women in the study.

AT LEAST HALF OF TOTAL LIABILITY TO ALCOHOLISM IN WOMEN A RESULT OF GENETIC FACTORS

MARINA DEL REY, Calif.—Genetic factors play a major role in alcoholism in women, contrary to the findings of most previous adoption and twin studies, notes new research in this week's *Journal of the American Medical Association.*

Kenneth Kendler, MD, from the Departments of Psychiatry and Human Genetics, Medical College of

Virginia/Virginia Commonwealth University, Richmond, Va., with colleagues, write that the association between alcoholism and the D2 dopamine receptor locus may be of similar magnitude in both genders.

Kendler released the research today at the AMA's annual Science Reporters Conference.

"Estimates for the heritability of liability to alcoholism in women in this sample ranged from 50 percent to 61 percent, depending on the definition of illness. These findings suggest that the role of genetic factors in the etiology of alcoholism is substantial and that at least half of the total liability to alcoholism is the result of genetic factors," they write.

The researchers' estimates for the heritability of liability to alcoholism are somewhat higher than those previously estimated from twin studies for coronary artery disease, stroke, peptic ulcer disease and major depression; in the range of those previously reported for hypertension; and somewhat lower than those previously found for schizophrenia or bipolar illness.

"As major efforts are now under way to elucidate the molecular basis of the genetic susceptibility to alcoholism, these results suggest women, along with men, should be well-represented in these investigations."

In this study, the researchers extend previous research in this area by examining the role of genetic and environmental factors in the causes of narrowly and broadly defined alcoholism in members of 1,030 personally interviewed female-female twin pairs ascertained from the population-based Virginia Twin Registry.

"Alcoholism in women represents a major, and increasing, public health problem. In men, twin and adoption studies have, with rare exceptions, suggested that genetic factors play an important role in the etiology of alcoholism. Furthermore, recent studies of samples who were overwhelmingly male suggest an association between alcoholism and the D2 dopamine receptor gene," they continue.

However, the researchers remark that the prevalence, age at onset, clinical features, course and outcome of alcoholism differ substantially in men and women; therefore, risk factors in men cannot be assumed to apply to women. They say when compared to what has been learned about men and alcoholism, the knowledge about the role of genetic factors concerning alcoholism in women has been sparse and contradictory.

FEMALE PROBLEM DRINKERS SEEK HELP IN DIFFERENT PLACES

Chicago—Female problem drinkers are more likely than men to seek help in non-alcohol-specific health settings, accordings, according to a study published in this week's *Journal of the American Medical Association.*

"Female problem drinkers were more likely than male problem drinkers to use non-alcohol-specific health care settings, particularly mental health treatment services, and to report greater symptom severity," write Constance Weisner, DrPH, and Laura Schmidt, MSW, MPH, both of the Alcohol Research Group, University of California at Berkeley.

Weisner and Schmidt report the results of in-person surveys administered to adults of one Northern California county. More than 4,000 were at publicly-financed programs for alcohol treatment, drug treatment, mental health, primary health clinics, and emergency health services. More than 3,000 were adults in the general population.

"Rates of problem drinking were higher among men than women across all samples," they say. "However, after accounting for gender differences in general population rates, women in all of the non-alcohol-specific clinical samples were at greater risk for problem drinking."

For example, women at mental health clinics were 5.6 times more likely than women in the general population to have a drinking problem and women at emergency health clinics were 2.2 times more likely. Men in these same settings were, respectively, 2.1 and 1.7 times more likely than the general male population to have a drinking problem.

"Within each of the non-alcohol-specific health care systems examined, female problem drinkers were over-represented relative to male problem drinkers, after accounting for gender differences in rates of problem drinking found in the general population," they write.

Also, in all health care settings (except drug treatment) "larger portions of female than male problem drinkers reported a high severity of alcohol dependence symptoms," they found.

"It is also noteworthy that, compared with women in the general population, twice as many problem-drinking women reported household incomes below $10,000 per year," Weisner and Schmidt say.

"This study of a range of health care systems demonstrates that the burden of responding to alcohol-related problems is shared by a wide variety of public agencies, some of which are designed to provide specialized care for alcohol problems and others of which are not," they write. "Future research on women's access to services for alcohol problems should consider a range of health care systems and gender differences in help seeking."

CONTINUED USE OF ANTI-DEPRESSION MEDICATION AT HIGH DOSAGE PREVENTS RELAPSES

MARINA DEL REY, Calif.—Recurrent episodes of depression can be prevented after three years by continued administering of antidepressant medication at the high dosage used to treat an acute episode, according to a study published in the October issue of the AMA's *Archives of General Psychiatry.*

David J. Kupfer, MD, from the Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, and colleagues conducted a three-year random maintenance trial in 128 patients with recurrent depression who had responded to combined short-term and continuation treatment with imipramine hydrochloride and interpersonal therapy. Dr. Kupfer released his study today at the AMA's annual Science Reporters Conference.

The researchers note: "As in our report on three-year outcomes for maintenance therapies, we found that continuation of imipramine treatment was highly significant in delaying recurrence. The hazard of recurrence was approximately 11 times greater for those not receiving imipramine."

They also write: "Patients in whom episodes occur in two-and-one-half year intervals should not be discontinued from active medication for at least five years. Whether treatment for longer than five years is necessary is not known at this point."

"Since the cost of a new episode in terms of both personal and economic suffering is great, we would argue that such research must be given priority in the near future."

The researchers asked the patients who survived the three-year trial receiving active medication to continue in a two-year additional random trial of active medication versus placebo. There were 28 individuals who completed three years of treatment in the maintenance protocol in an active medication treatment group. Of those, 20 agreed to enter the two-year extension of the maintenance protocol. The question was whether maintaining antidepressant medication at the dosage used to treat the acute episode beyond three years would continue to provide a significant prophylactic effect compared with discontinuing the medication after three years of effective maintenance treatment.

The 20 consenting patients were randomly assigned to either continuation of active medication at the same dosage level (11 patients) or placebo (9 patients). Of the 20 who participated, 12 completed the two-year continued maintenance treatment study, seven experienced a recurrence of depression, and one subject was terminated from the study while taking active medication, but not complying with the medication schedule. Only one of the seven study participants who experienced a recurrence of depression was in the active medication group. The researchers said he "demonstrated a pattern of imipramine blood levels consistent with noncompliance to the medication schedule."

The researchers conclude that more precise guidelines are needed for the long-term mangement of these disorders, with possible development of a set of treatment strategies that may extend over several decades.

TISSUE MATCHING NOT NECESSARY FOR CORNEAL TRANSPLANTS

CHICAGO—Success and failure rates for corneal transplants among high-risk patients are not significantly different when expensive and complicated tissue matching is done, but inexpensive and simpler blood group matching may reduce the risk of graft failure, according to a study published in the October issue of the AMA's *Archives of Ophthalmology.*

More than 40,000 corneal transplants were performed in the United States in 1991, making the cornea one of the most commonly transplanted of human organs and tissues.

Corneal transplantation is also one of the most successful transplantation procedures, with two-year survival rates of more than 90 percent for initial grafts into avascular corneas. Disparity between donor and recipient at the major histocompatibility complex (HLA in humans) is the predominant basis for allograft rejection, necessitating the routine use of immunosuppressive therapy.

The cost of HLA typing of donors and recipients alone would be more than $4 million per year; establishing and maintaining a distribution network would entail additional costs. Thus, the Collaborative Corneal Transplantation Studies (CCTS) were designed to evaluate the effectiveness of donor-recipient matching in high-risk patients in the United States using a postoperative immunosupressive regimen considered the standard of care.

The study used 419 patients in clinical trials at six locations to address the question of whether matching HLA-A,-B and/or HLA-DR antigens, donor-recipient cross-matching, or ABO compatibility affects graft outcome.

Study chairman and author Walter Stark, MD, of the Wilmer Ophthalmological Institute, Johns Hopkins University, Baltimore, writes: "The results of the CCTS were somewhat unexpected. At the inception of the Antigen Matching Study, it was hypothesized that increasing degrees of HLA-A,-B and/or HLA-DR matching would reduce the rate of graft rejections and failures. However, we found no evidence of a large beneficial effect of HLA-A,-B or HLA-Dr donor-recipient matching on the rate of graft failure, the rate of reactions, or the rate of failure due to rejections."

Stark said researchers also expected to find that among high risk patients, "a positive donor-recipient cross-match prior to keroplasty would be associated with a higher rate of graft reactions and failures." But he writes: "A positive donor-recipient crossmatch prior to keroplasty appeared, if anything, to correlate with improved graft outcome."

Dr. Stark also writes: "We are unable to reconcile our finding of a beneficial effect of ABO (blood) matching on graft outcome with previously published data. However, ABO incompatibility is associated with higher rejection rates in kidney, heart, and liver transplantation."

He concludes: "Any beneficial effect of ABO matching on graft survival has major implications for high-risk corneal transplantation. Matching donor and recipient for ABO compatibility would be relatively easy and inexpensive to implement; the testing is not difficult, and approximately 70 percent of donor and recipient pairs would be compatible by chance."

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals

INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS*

In January 1978 a group of editors from some major biomedical journals published in English met in Vancouver, British Columbia, and decided on uniform technical requirements for manuscripts to be submitted to their journals. These requirements, including formats for bibliographic references developed for the Vancouver group by the National Library of Medicine, were published in three of the journals early in 1979. The Vancouver group evolved into the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). At the October 1981 meeting the requirements were revised slightly and published in a second edition in 1982. Since then the group has issued several separate statements, and these have been incorporated into the main part of this, the third, edition.

Over 300 journals have agreed to receive manuscripts prepared in accordance with the initial, previously published, requirements. It is important to emphasize what these requirements imply and what they do not.

Firstly, the requirements are instructions to authors on how to prepare manuscripts, not to editors on publication style. (But many journals have drawn on these requirements for elements of their publication styles).

Secondly, if authors prepare their manuscripts in the style specified in these requirements, editors of the participating journals will not return manuscripts for changes in these details of style. Even so, manuscripts may be altered by journals to conform with details of their own publication styles.

Thirdly, authors sending manuscripts to a participating journals should not try to prepare them in accordance with the publication style of that journal but should follow the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals."

Nevertheless, authors *"must also* follow the instructions to authors in the journal as to what topics are suitable for that journal and the types of papers that may be submitted (for example, original articles, reviews, case reports). In addition, the journal's instructions are likely to contain other requirements unique to that journal, such as number of copies of manuscripts, acceptable languages, length of articles, and approved abbreviations.

Participating journals are expected to state in their instructions to authors that their requirements are in accordance with "Uniform Requirements of Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" and to cite a published version.

This document will be revised at intervals. Inquires and comments from Central and North America about these requirements should be sent to Edward J. Huth, M.D., *Annals of Internal Medicine,* 4200 Pine Street, Philadelphia, PA 19104, USA; those from other regions should be sent to Stephen P. Lock, M.D., *British Medical Journal,* British Medical Association, Tavistock Square, London WC1H 9JR, United Kingdom. Note that these two journals provide secretarial services for the International Committee of Medical Journal Editors; they do not handle manuscripts intended for other journals. Papers intended for other journals should be sent directly to the offices of those journals.

Summary of Requirements

Type the manuscript double spaced, including title page, abstract, text, acknowledgments, references, tables, and legends.

Each manuscript component should begin on a new page, in the following sequence.

- Title page
- Abstract and key words
- Text
- Acknowledgments
- References
- Tables: each table, complete with title and footnotes, on a separate page
- Legends for illustrations

Illustrations must be good-quality, unmounted glossy prints usually 127 by 173 mm (5 by 7 in.) but no larger han 203 by 254 mm (8 by 10 in.).

Submit the required number of copies of manuscript and figures (see journal's instructions) in a heavy-paper envelope. The submitted manuscript should be accompanied by a covering letter, as described under "Submission of Manuscripts," and permissions to reproduce previously

*Edward J. Huth, M.D.; *Annals of Internal Medicine*, Kathleen King, M.R.C. Path.; *The Medical Journal of Australia Stephen P. Lock, M.D.; British Medical Journal;* George D. Lundberg, M.D.; *Journal of the American Medical Association;* Ian Munro, M.B.; *The Lancet;* Magne Nylenna, M.D.; *Tidskrift for Den Norske Laegeforening;* Roy Rada, M.D.; *Index Medicus;* Arnold S. Relman, M.D.; *New England Journal of Medicine;* Povl Rus, M.D.; *Journal of the Danish Medical Association and Danish Medical Bulletin;* Richard G. Robinson, Ch.M.; *New Zealand Medical Journal;* Bruce P. Squires, M.D.; *Canadian Medical Association Journal*, Dr. Ilkka Vartiovaara; *Finnnish Medical Journal;* Malcolm S. M. Watts, M.D.; *The Western Journal of Medicine.*

▶ Citations of this document should be to one of the sources listed below: INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS. Uniform requirements of manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med. 1988: 108:258-265* INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296 [In press]

published materials or to use illustrations that may identify human subjects.

Follow the journal's instruccions for transfer of copyright. Authors should keep copies of everything submitted.

Prior and Duplicate Publication

Most journals do not wish to consider for publication a paper on work that already has been reported in a published paper or is described in paper submitted or accepted for publication elsewhere. This policy does not usually preclude consideration of a paper that has been rejected by another journal or of a complete report that follows publication of a preliminary report, usually in the form of an abstract. When submitting a paper, an author should always make a full statement to the editor about all submissions and previous reports that might be regarded as prior or duplicate publication of the same or very similar work. Copies of such material should be included with the submitted paper to help the editor decide how to deal with the matter.

Multiple publication —that is, the publication more than once of the same study results, irrespective of whether the wording is the same— is rarely justified. Secondary publication in another language is one possible justification, provided the following conditions are met.

(a) The editors of both journals concerned are fully informed; the editor concerned with secondary publication should have a photocopy, reprint, or manuscript of the primary version.
(b) The priority of the primary publication is respected by a publication interval of at least two weeks.
(c) The paper for secondary publication is written for a different group of readers and is not simply a translated version of the primary paper; an abbreviated version will often be sufficient.
(d) The secondary version reflects faithfully the data and interpretations of the primary version.
(e) A footnote on the title page of the secondary version informs readers, peers, and documenting agencies that the paper was edited, and is being published, for a national audience in parallel with a primary version based on the same data and interpretations. A suitable footnote might read as follows: "This article is based on a study first reported in the [title of journal, with full reference]"

Multiple publication other than as defined above is not acceptable to editors. If authors violate this rule, they may expect appropriate editorial action to be taken.

Preliminary release, usually to public media, of scientific information described in a paper that has been accepted but not yet published is a violation of the policies of many journals. In a few cases, and only by arrangement with the editor, preliminary release of data may be acceptable, for example, to warn the public of health hazards.

Preparation of Manuscript

Type the manuscript on white bond paper, 216 by 279 mm ($8^1/_2$ by 11 in.) or ISO A4 (212 by 297 mm), with margins of at least 25mm (1 in.) Type only on one side of the paper. Use double spacing throughout, including title page, abstract, text, acknowledgment, references, tables, asnd legends for illustrations. Begin each of the following sections on separate pages; title page, abstract and key words, text, acknowledgment, references, individual tables, and legends. Number pages consecutively, beginning with the title page. Type the page number in the upper or lower right-hand corner of each page.

Title Page

The title page should carry 1) the title of the article, which should be concise but informative; 2) first name, middle initial, and last name of each author, with highest academic degree(s) and institutional affiliation; 3) name of department(s) and institution(s) to which the work should be attributed; 4) disclaimers, if any; 5) name and address of author responsible for correspondence about the manuscript; (6) name and address of author to whom requests for reprints should be addressed, or statement that reprints will not be available from the authors; 7) the source(s) of support in the form of grants, equipment, drugs, or all of these; and 8) a short running head or footline of no more than 40 characters (count letters and spaces) placed at the food of the title page and identified.

Authorship

All persons designated as authors should qualify for authorship. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content.

Authorship credit should be based only on substantial contributions to (a) conception and design, or analysis and interpretation of data; (b) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and on (c) final approval of the version to be published. Conditions (a), (b), and (c) must all be met. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship. General supervision of the research group is also not sufficient for authorship. Any part of an article critical to its main conclusions must be the responsibility of at least one author.

A paper with corporate (collective) authorship must specify the key persons responsible for the article; others contributing to the work should be recognized separately (see Acknowledgments and Other Information).

Editors may require authors to justify the assignment of authorship.

Abstract and Key Words

The second page should carry an abstract of no more than 150 words. The abstract should state the purposes of the study or investigation; basic procedures (selection of study subjects or experimental animals, observational and analytic methods); main findings (give specific data and their statistical significance, if possible); and the principal conclusions. Emphasize new and important aspects of the study or observations.

Below the abstract, provide, and identify as such, 3 to 10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing your article and that may be published with the abstract. Use terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of *Index Medicus;* if suitable MeSH terms are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.

Text

The text of observational and experimental articles is usually —but not necessarily— divided into sections with the headings Introduction, Methods, Results, and Discussion. Long articles may need subheadings within some sections to clarify their content, especially the Results and Discussion sections. Other types of articles such as case reports, reviews, and editorials are likely to need other formats. Authors should consult individual journals for further guidance.

Introduction: State the purpose of the article. Summarize the rationale for the study or observation. Give only strictly pertinent references, and do not review the subject extensively. Do not include data or conclusions from the work being reported.

Methods: Describe your selection of the observational or experimental subjects (patients or experimental animals, including controls) clearly. Identify the methods, apparatus (manufacturer's name and address within parenthesis marks [round brackets]), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Give references to established methods, including statistical methods (see below); provide references and brief descriptions for methods that have been published but are not well known; describe new or substantially modified methods, give reasons for using them, and evaluate their limitations. Identify precisely all drugs and chemicals used, including generic name(s), dose(s), and route(s) of administration.

Ethics: When reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional or regional) or with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. Do not use patients' names, initials, or hospital numbers, especially in any illustrative material. When reporting experiments on animals indicate whether the institution's or the National Research Council's guide for, or any national law on, the care and use of laboratory animals was followed.

Statistics: Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present then with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid sole reliance on statistical hypothesis testing, such as the use of *P* values, which fails to convey important quantitative information. Discuss eligibility of experimental subjects. Give details about randomization. Describe the methods for, and success of, any blinding of observations. Report treatment complications. Give numbers of observations. Report losses to observation (such as dropouts from a clinical trial). References for study design and statistical methods should be to standard works (with pages stated) when possible rather than to papers where designs or methods were originally reported. Specify any general-use computer programs used.

Put general descriptions of methods in the Methods section. When data are summarized in the Results section, specify the statistical methods used to analyze them. Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess its support. Use graphs as an alternative to tables with many entries; do not duplicate data in graphs and tables. Avoid non-technical uses of technical terms in statistics, such as "random" (which implies a randomizing device), "normal," "significant," "correlation," and "sample." Define statistical terms, abbreviations, and most symbols.

Results: Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all the data in the tables, illustrations, or both; emphasize or summarize only important observations.

Discussion: Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. Do not repeat in detail data or other material given in the Introduction or the Results section. Include in the Discussion section the implications of the findings and their limitations, including implications for future research. Relate the observations to other relevant studies. Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statement and conclusions not completely supported by your data. Avoid claiming priority and alluding to work that has not been completed. State new hypotheses when warranted, but clearly label them as such. Recommendations, when appropriate, may be included.

Acknowledgements

At an appropriate place in the article (title-page footnote or appendix to the text; see the journal's requirement) one or more statements should specify: (a) contributions that need acknowledging but do not justify authorship, such as general support by a departmental chairman; (b) acknowledgements of technical help; (c) acknowledgments of financial and material support, specifying the nature of the support; (d) financial relationships that may pose a conflict of interest.

Persons who have contributed intellectually to the paper but whose contributions do not justify authorship may be named and their function or contribution described, for example, "scientific adviser," "critical review of study proposal," "data collection," "participation in clinical trial." Such persons must have given their permission to be named. Authors are responsible for obtaining written permission from persons acknowledged by name because readers may infer their endorsement of the data and conclusions.

Technical help should be acknowledged in a paragraph separate from those acknowledging other contributions.

References

Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the next. Indentify references

in text, tables, and legends by arabic numerals within parenthesis marks. References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with a sequence established by the first identification in the text of the particular table or illustration.

Use the style of the examples below, which are based on the formats used by the U.S. National Library of Medicine in Index Medicus. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in *Index Medicus*. Consult *List of Journals Indexed in Index Medicus*, published annually as a separate publication by the Library and as a list in the January issue of *Index Medicus;* also see the list of journal titles and abbreviated titles at the end of this document.

Try to avoid using abstracts as references; "unpublished observations" and "personal communications" may not be used as references, although references to written, not oral, communications may be inserted (within parenthesis marks) in the text. Include among the references papers accepted but not yet published; designate the journal and add "in press" (within parenthesis marks). Information from manuscripts submitted but not yet accepted should be cited in the text as "unpublished observations" (within parenthesis marks).

The references must be verified by the author(s) against the original documents.

Examples of correct forms of references are given below.

Journals

1. Standard Journal Article (List all authors when six or less; when seven or more, list only first three and add et al).
   You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980; 79:311-4
2. Corporate Author
   The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. Lancet 1977; 2:242-4
3. No Author Given
   Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas [Editorial]. Br. Med J 1981; 283:628
4. Journal Supplement
   Mastri AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. Ann Intern Med 1980; 92(2 Pt 2):316-8
   Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demostration of splenic activity by bone marrow scan [Abstract]. Blood 1979; 54(Suppl 1):26a.
5. Journal Paginated by Issue
   Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Hosp Pract 1981; 16(Sep):24-5

Books and Other Monographs

6. Personal Author(s)
   Eisen HN. Immunology: and introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974; 406
7. Editor, Compiler, Chairman as Author
   Dausset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973; 12-8
8. Chapter in a Book
   Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974; 457-72
9. Published Proceeding Paper
   DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency wiht an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974; 44-6
10. Monograph in a Series
    Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. In: Harris CC, ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press, 1980:54-6. (Stoner GD, ed. Methods and perspectives in cell biology; vol 1).
11. Agency Publication
    Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States-1975. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1978; DHEW publication no. (PHS)78-1785, (Vital and health statistics; series 13; no 34)
12. Dissertation or Thesis
    Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen [Dissertion]. Berkeley, California: University of California, 1965. 156 p.

Other Articles

13. Newspaper Article
    Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain: discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. How the messengers work. Wall Street Journal 1977 Aug 12:1(col 1), 10(col 11).
14. Magazine Article
    Roueche B. Annals of medicine: the Santa Claus culture. The New Yorker 1971 Sep 4:66-81

Tables

Type each table double spaced on a separated sheet. Do not submit tables as photographs. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. Give each column a short or abbreviated heading. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes all non standard abbreviations that are used in each table. For footnotes, use the following symbols, in this sequence: *, †, ‡, §, 11, 11, **, ††,....

Identify statistical measures of variations such as standard deviation and standard error of the mean.

Do not use internal horizontal and vertical rules.

Be sure that each table is cited in the text.

If you use data from another published or unpublished

source, obtain permission and acknowledge fully.

The use of too many tables in relation to the length of the text may produce difficulties in the layout of pages. Examine issues of the journal to which you plan to submit your paper to estimate how many tables can be used per 1000 words of text.

The editor, on accepting a paper, many recommend that additional tables containing important back-up data too extensive to publish be deposited with an archival service, such as the National Auxiliary Publication Service (NAPS) in the United States, or made available by the authors. In that event, an appropriate statement will be added to the text. Submit such tables for consideration with the paper.

Ilustrations

Submit the required number of complete sets of figures. Figures should be professionally drawn and photographed; freehand or typewritten lettering is unacceptable. Instead of original drawings, roentgenograms, and other material, send sharp, glossy black-and-white photographic prints, usually 127 by 173 mm (5 by 7in.) but no larger than 203 by 254 mm (8 by 10 in.). Letters, numbers, and symbols should be clear and even throughout, and of sufficient size that when reduced for publication each item will still be legible. Titles and detailed explanations belong in the legends for illustrations, not on the illustrations themselves.

Each figure should have a label pasted on its back indicating the number of the figure, author name, and the top of the figure. Do not write on the back of the figures, or scratch or mar them using paper clips. Do not bend figures or mount them on cardboard.

Photomicrographs must have internal scale markers. Symbols, arrows, or letters used in the photomicrographs should contract with the background.

If photographs of persons are used, either the subjects must not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the photograph.

Figures should be numbered consecutively according to the order in which they have been first cited in the text. If a figure has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. Permission is required, irrespective of authorship or publisher, except for documents in the public domain.

For illustrations in color, ascertain whether the journal requires color negatives, positive transparencies, or color prints. Accompanying drawings marked to indicate the region to be reproduced may be useful to the editor. Some journals publish illustrations in color only if the author pays for the extra cost.

Legends for Illustrations

Type legends for illustrations double spaced, starting on a separate page, with arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are use to identify parts of the illustrations, identify and explain each one clearly in the legend. Explain internal scale and identify method of staining in photomicrographs.

Units of Measurement

Measurements of length, weight, and volume should be reported in metric units (metre, kilogram, litre) or their decimal multiples.

Temperatures should be given in degrees Celsius. Blood pressures should be given in millimetres of mercury.

All hematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Editors may request that alternative or non-SI units be added by the author before publication.

Abbreviations and Symbols

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstract. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement

Submission of Manuscripts

Mail the required number of manuscript copies in a heavy-paper envolope, enclosing the manuscript copies and figures in cardboard, if necessary, to prevent bending of photographs during mail handling. Place photographs and transparencies in a separate heavy-paper envelope.

Manuscripts must be accompanied by a covering letter. This must include (a) information on prior or duplicate publication or submission elsewhere of any part of the work; (b) a statement of financial or other relationships that might lead to a conflict of interest; (c) a statement that the manuscript has been read and a approved by all authors; and (d) the name, address, and telephone number of the corresponding author, who is responsible for communicating with the other authors about revisions and final approval of the proofs. The letter should give any additional information that may be helpful to the editor, such as the type of article in the particular journal the manuscript represents and whether the author(s) will be willing to meet the cost of reproducing color illustrations.

The manuscript must be accompanied by copies of any permissions to reproduce published material, to use illustrations or report sensitive personal information of identifiable persons, or to name persons for their contributions.

Participating Journals

The journals listed in Table 1 are those that notified the ICMJE of their willingness to consider for publication manuscripts prepared in accordance with the guideance given in the second (1982) edition of the Uniform Requirements for the Submission of Manuscripts to Biomedical Journals. Their listing here does not imply that they endorse this present version (3rd) of "Uniform Requirements...". .The *Index Medicus* abbreviations for journal titles are given within square brackets.

Table 1 Journals Participating in the Uniform Requirements Agreement

Acta Medica Colombiana [Acta Med Colomb]
Acta Orthopaedica Scandinavica [Acta Orthop Scand]
Acta Paediatrica Japonica [Acta Paediatr Jpn (Overseas)]
Acta Paediatrica Scandinavica [Acta Paediatr Scand]
Acta Pharmacologica Sinica [Acta Pharmacol Sin]
Activox [Activox]
AIDS: An International Bimonthly Journal [AIDS]
American Family Physician [Am Fam Physician]
The American Journal of Cardiology [Am J Cardiol]
The American Journal of Clinical Nutrition [Am J Clin Nutr]
American Journal of Diseases of Children [Am J Dis Child]
The American Journal of Emergency Medicine [Am J Emerg Med]
American Journal of Epidemiology [Am J Epidemiol]
American Journal of Hospital Pharmacy [Am J Hosp Pharm]
The American Journal of Human Genetics [Am J Hum Genet]
The American Journal of Medicine [Am J Med]
American Journal of Obstetrics and Gynecology [Am J Obstet Gynecol]
American Journal of Optometry and Physiological Optics [Am J Optom Physiol Opt]
The American Journal of Pathology [Am J Pathol]
The American Journal of Psychiatry [Am J Psychiatry]
The American Journal of Public Health [Am J Public Health]
AJR: American Journal of Roentgenology [Am J Roentgenol]
The American Journal of Surgery [Am J Surg]
American Review of Respiratory Disease [Am Rev Respir Dis]
The American Surgeon [Am Surg]
Anaesthesia [Anaesthesia]
Anaesthesia and Intensive Care [Anaesth Intensive Care]
Anesthesia and Analgesia [Anesth Analg]
Annals of Clinical Biochemistry [Ann Clin Biochem]
Annals of Clinical and Laboratory Science [Ann Clin Lab Sci]
Annals of Internal Medicine [Ann Intern Med]
The Annals of Otology, Rhinology and Larynogology [Ann Otol Rhinol Laryngol]
Annals of the Rheumatic Diseases [Ann Rheum Dis]
The Annals of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada [Ann R Coll Physicians Surg Can]
Annnals of the Royal College of Surgeons of England [Ann R Coll Surg Engl]
Annals of Surgery [Ann Surg]
The Annals of Thoracic Surgery [Ann Thorac Surg]
Annals of Tropical Paediatrics [Ann Trop Paediatr]
Archives of Dermatology [Arch Dermatol]
Archives of Disease in Childhood [Arch Dis Child]
Archives of General Psychiatry [Arch Gen Psychiatry]
Archives of Internal Medicine [Arch Intern Med]
Archives of Neurology [Arch Neurol]
Archives of Ophthalmology [Arch Ophthalmol]
Archives of Otolarynogology—Head and Neck Surgery [Arch Otolaryngol]
Archives of Pathology and Laboratory Medicine [Arch Pathol Lab Med]
Archives of Surgery [Arch Surg]
Archivos de Investigación Médica [Arch Invest Med (Mex)]
Arizona Medicine [Ariz Med]
Arteriosclerosis: A Journal of Vascular Biology and Thrombosis [Arteriosclerosis]
Australasian Journal of Dermatology [Australas J Dermatol]
Australian and New Zealand Journal of Medicine [Aust NZ J Med]
Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology [Aust NZ J Opthalmol]
The Australian and New Zealand Journal of Surgery [Aust NZ J Surg]
Australian Family Physician [Aust Fam Physician]
Australian Journal of Hospital Pharmacy [Aust J Hosp Pharm]
Australian Orthoptic Journal [Aust Orthopt J]
Australian Paediatric Journal [Aust Paediatr J]
Bangladesh Journal of Child Health [Bangladesh J Child Health]
Bibliothek for Laeger [Bibl Laeger]
Biomedical Bulletin [Biomed Bull]
Boletín de Asociación Médica de Puerto Rico [Bol Asoc Med PR]
Boletín Médico del Hospital Infantil de Mexico [Bol Med Hosp Infant Mex]
Bordeaux Medical [Bord Med]
Brain and Development [Brain Dev]
British Dental Journal [Br Dent J]
British Heart Journal [Br Heart J]
British Homoeopathic Journal [Br Homoeopath J]
British Journal of Anaesthesia [Br J Anaesth]
British Journal of Industrial Medicine [Br J Ind Med]
British Journal of Occupational Therapy [Br J Occup Ther]
British Journal of Ophthalmology [Br J Ophthalmol]
British Journal of Pain [Br J Pain]
British Journal of Rheumatology [Br J Rheumatol]
British Journal of Surgery [Br J Surg]
British Medical Bulletin [Br Med Bull]
British Medical Journal [Br Med J]
Bulletin of the Medical Library Association [Bull Med Libr Assoc]
British Osteopathic Journal [Br Osteopath J]
Bulletin of the World Health Organization [Bull WHO]
Canadian Family Physician [Can Fam Physician]
Canadian Journal of Anaesthesia [Can J Anaesthes]
Canadian Journal of Comparative Medicine [Can J Comp Med]
Canadian Journal of Public Health [Can J Public Health]
Canadian Journal of Surgery [Can J Surg]
Canadian Medical Association Journal [Can Med Assoc J]
Canadian Veterinary Journal [Can Vet J]
Cardiovascular Research [Cardiovasc Res]
Central African Journal of Medicine [Cent Afr J Med]
Cephalagia [Cephalalgia]
Chest [Chest]
Chinese Journal of Anesthesiology [Chin J Anesthesiol]
Chinese Journal of Cardiovascular Disease [Chin J Cardiovasc Dis]
Chinese Journal of Dermatology [Chin J Dermatol]
Chinese Journal of Digestion [Chin J Dig]
Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism [Chin J Endocrinol Metab]
Chinese Journal of Epidemiology [Chin J Epidemiol]
Chinese Journal of Experimental Surgery [Chin J Exp Surg]
Chinese Journal of Geriatology [Chin J Geriatol]
Chinese Journal of Hematology [Chin J Hematol]
Chinese Journal of Hospital Administration [Chin J Hosp Adm]
Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Disease [Chin J Ind Hyg Occup Dis]
Chinese Journal of Infectious Diseases [Chin J Infect Dis]
Chinese Journal of Internal Medicine [Chin J Intern Med]
Chinese Journal of Medical History [Chin J Med Hist]
Chinese Journal of Medical Laboratory Technology [Chin J Med Lab Technol]
Chinese Journal of Microbiology and Immunology [Chin J Microbiol Immunol]
Chinese Journal of Nephrology [Chin J Nephrol]
Chinese Journal of Neurology and Psychiatry [Chin J Neurol Psychiatr]
Chinese Journal of Neurosurgery [Chin J Neurosurg]
Chinese Journal of Nuclear Medicine [Chin J Nucl Med]
Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology [Chin J Obstet Gynecol]
Chinese Journal of Oncology [Chin J Oncol]
Chinese Journal of Ophthalmology [Chin J Ophthalmol]
Chinese Journal of Organ Transplantation [Chin J Organ Transplant]
Chinese Journal of Orthopedics [Chin J Orthop]
Chinese Journal of Otolaryngology [Chin J Otolaryngol]
Chinese Journal of Pathology [Chin J Pathol]
Chinese Journal of Pediatric Surgery [Chin J Pediatr Surg]
Chinese Journal of Pediatrics [Chin J Pediatr]
Chinese Journal of Physical Medicine [Chin J Phys Med]
Chinese Journal of Physical Therapy [Chin J Phys Ther]
Chinese Journal of Plastic Surgery and Burns [Chin J Plast Surg Burn]
Chinese Journal of Preventive Medicine [Chin J Prev Med]
Chinese Journal of Preventive Medicine [Chin J Prev Med]
Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection [Chin J Radiol Med]
Chinese Journal of Radiology [Chin J Radiol]
Chinese Journal of Stomatology [Chin J Stomatol]
Chinese Journal of Surgery [Chin J Surg]
Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases [Chin J Tuberc Respir Dis]
Chinese Journal of Urology [Chin J Urol]
Chronic Diseases in Canada [Chronic Dis Can]
Circulation [Circulation]

Clinica Chimica Acta [Clin Chim Acta]
Clinical Chemistry [Clin Chem]
Clinical and Experimental Optometry [Clin Exp Optom]
Clinical Diabetes [Clin Diabet]
Clinical and Investigative Medicine [Clin Invest Med]
Clinical Pediatrics [Clin Pediatr (Phila)]
Clinical Pharmacology and Therapeutics [Clin Pharmacol Ther]
Clinical Pharmacy [Clin Pharm]
Clinical Preventive Dentistry [Clin Prev Dent]
Community Dentistry and Oral Epidemiology [Community Dent Oral Epidemiol]
Community Medicine [Community Med]
Cuadernos del Hospital de Clinicas [Cua Hosp Clin]
Danish Dental Journal [Dan Dent J]
Danish Medical Bulletin [Dan Med Bull]
Diabetes [Diabetes]
Diabetes Care [Diabetes Care]
Diabetes Journal [Diabetes J]
Diabetologia [Diabetologia]
Diagnostic Cytopathology [Diagn Cytopathol]
Drug Intelligence and Clinical Pharmacy [Drug Intell Clin Pharm]
Environmental Medicine [Environ Med]
European Heart Journal [Eur Heart J]
European Journal of Cancer and Clinical Oncology [Eur J Cancer Clin Oncol]
European Journal of Clinical Investigation [Eur J Clin Invest]
European Journal of Respiratory Diseases [Eur J Respir Dis]
European Journal of Rheumatology and Inflammation [Eur J Rheumatol Inflamm]
Family Medicine [Fam Med]
Family Practice Research Journal [Fam Pract Res J]
The Finnish Medical Journal [Finn Med J]
Gastroenterology [Gastroenterology]
Gastrointestinal Endoscopy [Gastrointest Endosc]
Genitourinary Medicine [Genitourin Med]
Geriatrics [Geriatrics]
Gut [Gut]
Hawaii Medical Journal [Hawaii Med J]
Health Trends [Health Trends]
Hellenike Cheirougike [Hell Cheir]
Helleniki Iatrike [Hell Iatr]
Hong Kong Medical Technology Association Journal [Hong Kong Med Technol Assoc J]
Hospital Pharmacy [Hosp Pharm]
Iatrike [Iatrike]
Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology [Indian J Dermatol Venereol Lepr]
Indian Journal of Gastroenterology [Indian J Gastroenterol]
Indian Journal of Urology [Indian J Urol]
International Disability Studies [Int Disabil Stud]
International Journal of Epidemiology [Int J Epidemiol]
International Journal of Pediatric Nephrology [Int J Pediatr Nephrol]
International Surgery [Int Surg]
Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences [Isr J Psychiatry Relat Sci]
JAMA (Chicago) [JAMA]
The Journal of Allergy and Clinical Immunology [Ja Allergy Clin Immunol]
Journal of the American College of Cardiology [J Am Coll Cardiol]
Journal of the American Medical Association (see JAMA)
The Journal of Applied Nutrion [J Appl Nutr]
Journal of Biological Standardization [J Biol Stand]
Journal of the British Association for Immediate Care [J Br Assoc Immed Care]
Journal of the Canadian Association of Radiologists [J Can Assoc Radiol]
Journal of the Canadian Chiropractic Association [J Can Chiropr Assoc]
Journal of Cardiovascular Surgery [J Cardiovasc Surg]
Journal of Chronic Diseases [J Chronic Dis]
Journal of Clinical Gastroenterology [J Clin Gastroenterol]
Journal of Clinical Pathology [J Clin Pathol]
Journal of the Danish Medical Association (see Ugeskrift for Laeger)
The Journal of Diabetic Complications [J Diabetic Compl]
Journal of Diarrhoeal Disease Research [J Diarrhoeal Dis Res]
Journal of Epidemiology and Community Health [J Epidemiol Community Health]
Journal of the Faculty of Medicine Baghdad [J Fac Med Baghdad]
Journal of the Institute of Medicine [J Inst Med]
Journal of the Irish College of Physicians and Surgeons [J Ir Coll Physicians Surg]
The Journal of Laboratory and Clinical Medicine [J Lab Clin Med]
The Journal of Maternal and Child Health [J Maternal Child Health]
Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics [J Manipulative Physiol Ther]
Journal of Medical Ethics [J Med Ethics]
Journal of Medical Genetics [J Med Genet]
Journal of the National Cancer Institute [JNCI]
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry [J Neurol Neurosurg Psychiatry]
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology [J Neuropathol Exp Neurol]
The Journal of Nuclear Medicine [J Nucl Med]
Journal of Nuclear Medicine Technology [J Nucl Med Technol]
The Journal of Palliative Care [J Palliat Care]
Journal of Pathology [J Pathol]
Journal of Pharmacy Technology [J Pharm Technol]
Journal of Psychosomatic Research [J Psychosom Res]
Journal of the Royal Army Medical Corps [JR Army Med Corps]
Journal of the Royal College of Physicians of London [J R Coll Physicians Lond]
Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh [J R Coll Surg Edinb]
Journal of the Royal Naval Medical Service [J R Nav Med Serv]
Journal of the Vivekananda Institute of Medical Sciences [Vivekananda Inst Med Sci]
Lakartidningen [Lakartidningen]
The Lancet [Lancet]
Leprosy Review [Lepr Rev]
Malaysian Journal of Pathology [Malays J Pathol]
Manedsskrift for Praktisk Laegegerning [Manedsskr Prakt Laegegern]
Medicina Intensiva [Med Intensiv]
Medical Care [Med Care]
Medical and Pediatric Oncology [Med Pediatr Oncol]
The Medical Journal of Australia [Med J Aust]
Medical Laboratory Sciences [Med Lab Sci]
Medicina Clinica [Med Clin (Barc)]
Medicine (Oxford) [Medicine (Oxford)]
Military Medicine [Milit Med]
The Mount Sinai Journal of Medicine [Mt Sinai J Med (NY)]
National Medical Journal of China [Chung Hua I Hsueh Tsa Chih]
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [Ned Tijdschr Geneeskd]
Neurology [Neurology]
New Doctor [N Doctor]
The New England Journal of Medicine [N Engl J Med]
New York State Journal of Medicine [NY State J Med]
New Zealand Family Physician [NZ Fam Physician]
New Zealand Journal of Medical Laboratory Technology [NZ J Med Lab Technol]
New Zealand Medical Journal [NZ Med J]
Newfoundland Medical Association Journal [Newfoundland Med Assoc J]
Nigerian Medical Journal [Niger Med J]
No To Hattatsu [No To Hattatsu]
Nordisk Medicin [Nord Med]
North Carolina Medical Journal [NC Med J]
Nosokomaka Chronica [Nosokom Chron]
Nursing [Nursing]
Obstetrics and Gynecology [Obstet Gynecol]
Ophthalmology [Ophthalmology]
Otolaryngology and Head and Neck Surgery [Otolaryngol Head Neck Surg]
Papua New Guinea Medical Journal [Papua New Guinea Med J]
Pharmacy Management Combined with the American Journal of Pharmacy [Pharm Manage Comb Am J Pharm]
Pathology [Pathology]
Pediatric Emergency Care [Pediatr Emerg Care]
Peritoneal Dialysis Bulletin [Perit Dial Bull]
Pharmaceutisch Weekblad [Pharm Weekbl]
Pharmaceutisch Weekblad. Scientific Edition [Pharm Weekbl (Sci)]
Pharmacological Research Communications [Pharmacol Res Commun]
Pharmacotherapy [Pharmacotherapy]

The Physician and Sports Medicine [Physician Sports Med]
Postgraduate Doctor—Africa [Postgrad Doctor Afr]
Postgraduate Doctor—Asia [Postgrad Doctor Asia]
Postgraduate Medical Journal [Postgrad Med J]
Postgraduate Medicine [Postgrad Med]
Psychiatria Fennica [Psychiatr Fenn]
Public Health [Public Health]
Puerto Rico Health Sciences Journal [PR Health Sci J]
Quarterly Journal of Medicine [Q J Med]
Radiology [Radiology]
Revista Chilena de Pediatría [Rev Chil Pediatr]
Revista Clínica Española [Rev Clin Esp]
Revista de Gastroenterología de México [Rev Gastroenterol Mex]
Revista Española de Reumatología [Rev Esp Reumatol]
Revista Médica de Chile [Rev Med Chil]
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Rev Med Inst Mex Seguro Soc]
Revista Mexicana de Anestesiología [Rev Mex Anestesiol]
Revista Mexicana de Radiología [Rev Mex Radiol]
Salud Pública de México [Salud Pública Mex]
Saudi Medical Journal [Saudi Med J]
Scandinavian Journal of Dental Research [Scand J Dent Res]
Scandinavian Journal of Haematology [Scand J Haematol]
Schumpert Medical Quarterly [Schumpert Med Q]
Schweizerische Medizinische Wochenschrift [Schweiz Med Wochenschr]
Sexually Transmitted Diseases [Sex Transm Dis]
Shinkei Byorigaku [Shinkei Byorigaku]
South African Medical Journal [S Afr Med J]
Southern Medical Journal [South Med J]
The Springfield Clinic Medical Bulletin [Springfield Clin Med Bull]
Sri Lankan Family Physician [Sri Lankan Fam Physician]
Thorax [Thorax]
Tidsskrift for den Norske Laegeforening [Tidsskr Nor Laegeforen]
Transactions—American Society for Artificial Internal Organs [Trans Am Soc Artif Intern Organs]
Transfusion [Transfusion]
Tropical Gastroenterology [Trop Gastroenterol]
Ugeskrift for Laeger [Ugeskr Laeger]
Ulster Medical Journal [Ulster Med J]
Undersea Biomedical Research [Undersea Biomed Res]
Veterinary Radiology [Vet Radiol]
The West Virginia Medical Journal [W Va Med J]
The Western Journal of Medicine [West J Med]
WHO Chronicle [WHO Chron]
World Health Statistics Quarterly [World Health Stat Q]
World Medical Journal [World Med J]
Yale Journal of Biology and Medicine [Yale J Biol Med]

PROVEN ADVANTAGES COMPARED WITH OTHER AGENTS

	CEFTIN	cefaclor	amoxicillin/ clavulanate	ciprofloxacin
COVERAGE[1]				
Streptococcus pneumoniae	+++	+++	+++	++
Haemophilus influenzae	+++	++	+++	+++
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	+++	++	+++	+++
Staphylococcus aureus	+++	++	+++	+++
SAFETY[2]				
Incidence of diarrhea	3.5%	1.4%	9%	2.3%
Significant drug interactions	No	No	No	Yes
PLUS[2]...				
Dosage	BID	TID	TID	BID

Adapted from Godley[1] and *Physicians' Desk Reference®*.[2]



Young people



Adults



The elderly

CEFTIN has several advantages compared with cefaclor. It has greater effectiveness against beta-lactamase–producing *Haemophilus influenzae* as well as *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*.[3-5*]



*Although a useful guide, *in vitro* activity does not necessarily correlate with clinical response.

DESCRIPTION: Ceftin* Tablets contain a semisynthetic, broad-spectrum cephalosporin antibiotic for oral administration. Cefuroxime axetil is the 1-(acetyloxy) ethyl ester of cefuroxime (Zinacef*, Glaxo), which in turn is chemically designated as (6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[Z-2-methoxyimino-2-(fur-2-yl)acetamido]ceph-3-em-4-carboxylate. Cefuroxime axetil is in the amorphous form, and it has the following chemical structure:

Each Ceftin Tablet contains the equivalent of 125, 250, or 500 mg of cefuroxime. Each tablet also contains the inactive ingredients colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, FD&C Blue No. 1 (250- and 500-mg tablets only), hydrogenated vegetable oil, hydroxypropyl methylcellulose, methylparaben, microcrystalline cellulose, propylene glycol, propylparaben, sodium benzoate (125-mg tablets only), sodium lauryl sulfate, and titanium dioxide.

CLINICAL PHARMACOLOGY: After oral administration, cefuroxime axetil is absorbed from the gastrointestinal tract and rapidly hydrolyzed by nonspecific esterases in the intestinal mucosa and blood to release cefuroxime into the circulation. Cefuroxime is subsequently distributed throughout the extracellular fluids. The axetil moiety is metabolized to acetaldehyde and acetic acid. Cefuroxime is excreted unchanged in the urine.

Serum cefuroxime concentrations and urinary excretion data are shown in the table below.

Bioavailability of Cefuroxime Administered as Cefuroxime Axetil

Dose* (Cefuroxime Equivalent)	Serum Cefuroxime Concentration† (mcg/mL)		12-h Urinary Excretion* (% of dose)
	Peak	6 h	
125 mg	2.1	0.3	52
250 mg	4.1	0.7	51
500 mg	7.0	2.2	48
1,000 mg	13.6	3.4	43

*Administered immediately after a meal.
†Mean values of 12 normal volunteers. Peak concentrations occurred around 2 hours after the dose.

While cefuroxime axetil can be taken after food or on an empty stomach, absorption is greater when taken after food (absolute bioavailability of 52% compared with 37%). Peak serum cefuroxime concentrations after a 500-mg dose are also greater when taken with food (mean=7.0 mcg/mL) compared with the fasting state (mean=4.9 mcg/mL). Despite this difference in absorption, the clinical and bacteriologic responses of patients were independent of food intake at the time of dosing in two studies where this was assessed.

Approximately 50% of serum cefuroxime is bound to protein. The half-life of cefuroxime after oral administration of Ceftin* Tablets is 1.2 hours. Concomitant administration of probenecid increases the area under the serum concentration versus time curve by 50%. Peak serum cefuroxime concentration after a 1.5-g single dose is greater when taken with 1 g of probenecid (mean=14.8 mcg/mL) than without probenecid (mean=12.2 mcg/mL). Concomitant probenecid also increases the time for which serum cefuroxime concentrations exceed 0.25 mcg/mL from 10.7 hours to 14.0 hours. Pharmacokinetic studies of cefuroxime axetil in elderly patients indicate that a dosage adjustment based on age is not necessary. Since cefuroxime is renally eliminated, however, the serum half-life is increased in elderly patients with declining renal function associated with normal aging. In a study of twenty elderly patients (mean age=83.9 years) having a mean creatinine clearance of 34.9 mL per minute, the mean serum elimination half-life was 3.5 hours.

Microbiology: The *in vivo* bactericidal activity of cefuroxime axetil is due to cefuroxime. Cefuroxime has bactericidal activity against a wide range of common pathogens, including many beta-lactamase-producing strains.

Cefuroxime is highly stable to bacterial beta-lactamases, especially plasmid-mediated enzymes that are commonly found in Enterobacteriaceae. The bactericidal action of cefuroxime results from inhibition of cell-wall synthesis by binding to essential target proteins.

Cefuroxime has been shown to be active against most strains of the following organisms both *in vitro* and in clinical infections (see INDICATIONS AND USAGE):

Gram-positive: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae,* and *Streptococcus pyogenes.*

NOTE: Certain strains of enterococci, e.g., *Enterococcus faecalis* (formerly *Streptococcus faecalis*), are resistant to cefuroxime. Methicillin-resistant staphylococci are resistant to cefuroxime.

Gram-negative: *Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae,* and *Neisseria gonorrhoeae* (non-penicillinase-producing strains).

NOTE: *Pseudomonas* spp. and *Campylobacter* spp., *Acinetobacter calcoaceticus,* and most strains of *Serratia* spp. and *Proteus vulgaris* are resistant to most first- and second-generation cephalosporins. Some strains of *Morganella morganii, Enterobacter cloacae,* and *Citrobacter* spp. have been shown by *in vitro* tests to be resistant to cefuroxime and other cephalosporins.

Cefuroxime has been shown to be active *in vitro* against the following microorganisms; however, the clinical significance of these findings is unknown.

Gram-positive: *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus,* and *Streptococcus agalactiae*

Gram-negative: *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae* (including penicillinase- and nonpenicillinase-producing strains), *Proteus inconstans, Proteus mirabilis, Providencia rettgeri, Salmonella* spp., and *Shigella* spp.

Anaerobes: *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., and *Propionibacterium* spp.

NOTE: Most strains of *Clostridium difficile* and *Bacteroides fragilis* are resistant to cefuroxime.

Susceptibility Tests: ***Diffusion Techniques:*** Quantitative methods that require measurement of zone diameters give the most precise estimate of antibiotic susceptibility. One such standard procedure[1] that has been recommended for use with disks to test susceptibility of organisms to cefuroxime uses the 30-mcg cefuroxime disk. Interpretation involves the correlation of the diameters obtained in the disk test with the minimum inhibitory concentration (MIC) for cefuroxime.

Reports from the laboratory giving results of the standard single-disk susceptibility test with a 30-mcg cefuroxime disk should be interpreted according to the following criteria:

Zone diameter (mm)	Interpretation
≥ 23	(S) Susceptible
15-22	(MS) Moderately Susceptible
≤ 14	(R) Resistant

A report of "Susceptible" indicates that the pathogen is likely to be inhibited by generally achievable blood levels. A report of "Moderately Susceptible" suggests that the organism would be susceptible if high dosage is used or if the infection is confined to tissues and fluids in which high antibiotic levels are attained. A report of "Resistant" indicates that achievable concentrations of the antibiotic are unlikely to be inhibitory and other therapy should be selected.

Standardized procedures require the use of laboratory control organisms. The 30-mcg cefuroxime disk should give the following zone diameters:

Organism	Zone Diameter (mm)
Staphylococcus aureus ATCC 25923	27-35
Escherichia coli ATCC 25922	20-26

Dilution Techniques: Use a standardized dilution method (broth, agar, microdilution) or equivalent with cefuroxime powder. The MIC values obtained should be interpreted according to the following criteria:

MIC (mcg/mL)	Interpretation
≤ 4	Susceptible
8-16	Moderately Susceptible
≥ 32	Resistant

As with standard diffusion techniques, dilution methods require the use of laboratory control organisms. Standard cefuroxime powder should provide the following MIC values:

Organism	MIC (mcg/mL)
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0.5-2
Escherichia coli ATCC 25922[2]	2-8

INDICATIONS AND USAGE: Ceftin* Tablets are indicated for the treatment of patients with infections caused by susceptible strains of the designated organisms in the following diseases:

1. Pharyngitis and Tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes.* (Penicillin is the usual drug of choice in the treatment and prevention of streptococcal infections, including the prophylaxis of rheumatic fever. Ceftin Tablets are generally effective in the eradication of streptococci from the oropharynx. Ceftin Tablets are not indicated for the prophylaxis of subsequent rheumatic fever because data to support such use are not yet available.)

2. Otitis Media caused by *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* (ampicillin-susceptible and ampicillin-resistant strains), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis,* and *Streptococcus pyogenes.*

3. Lower Respiratory Tract Infections (bronchitis) caused by *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* (ampicillin-susceptible strains), and *Haemophilus parainfluenzae* (ampicillin-susceptible strains).

4. Urinary Tract Infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the absence of urological complications.

5. Skin and Skin Structure Infections caused by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes.*

6. Uncomplicated Gonorrhea (urethral and endocervical) caused by nonpenicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae.*

Bacteriologic studies to determine the causative organism and its susceptibility to cefuroxime should be performed. Therapy may be started while awaiting the results of these studies. Once these results become available, antibiotic treatment should be adjusted accordingly.

CONTRAINDICATIONS: Ceftin* Tablets are contraindicated in patients with known allergy to the cephalosporin group of antibiotics.

WARNINGS: BEFORE THERAPY WITH CEFTIN* TABLETS IS INSTITUTED, CAREFUL INQUIRY SHOULD BE MADE TO DETERMINE WHETHER THE PATIENT HAS HAD PREVIOUS HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO CEPHALOSPORINS, PENICILLINS, OR OTHER DRUGS. IF THIS PRODUCT IS TO BE GIVEN TO PENICILLIN-SENSITIVE PATIENTS, CAUTION SHOULD BE EXERCISED BECAUSE CROSS-HYPERSENSITIVITY AMONG BETA-LACTAM ANTIBIOTICS HAS BEEN CLEARLY DOCUMENTED AND MAY OCCUR IN UP TO 10% OF PATIENTS WITH A HISTORY OF PENICILLIN ALLERGY. ANTIBIOTICS SHOULD BE ADMINISTERED WITH CAUTION TO ANY PATIENT WHO HAS DEMONSTRATED SOME FORM OF ALLERGY, PARTICULARLY TO DRUGS. IF AN ALLERGIC REACTION TO CEFTIN* (CEFUROXIME AXETIL) TABLETS OCCURS, DISCONTINUE THE DRUG. SERIOUS ACUTE HYPERSENSITIVITY REACTIONS MAY REQUIRE TREATMENT WITH EPINEPHRINE AND OTHER EMERGENCY MEASURES, INCLUDING OXYGEN, INTRAVENOUS FLUIDS, INTRAVENOUS ANTIHISTAMINES, CORTICOSTEROIDS, PRESSOR AMINES, AND AIRWAY MANAGEMENT, AS CLINICALLY INDICATED.

Pseudomembranous colitis has been reported with nearly all antibacterial agents, including cefuroxime, and may range from mild to life-threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhea subsequent to the administration of antibacterial agents.

Treatment with broad-spectrum antibiotics alters normal flora of the colon and may permit overgrowth of clostridia. Studies indicate that a toxin produced by *Clostridium difficile* is one primary cause of antibiotic-associated colitis. Cholestyramine and colestipol resins have been shown to bind the toxin *in vitro.*

Mild cases of colitis may respond to drug discontinuation alone. Moderate to severe cases should be managed with fluid, electrolyte, and protein supplementation as indicated. Elderly patients may be susceptible to fluid losses and should be treated aggressively.

When the colitis is not relieved by drug discontinuation or when it is severe, metronidazole and oral vancomycin have been shown to be beneficial. Oral vancomycin is the treatment of choice for antibiotic-associated pseudomembranous colitis produced by *Clostridium difficile.* Other causes of colitis should also be considered.

PRECAUTIONS:

General: If an allergic reaction to Ceftin* Tablets occurs, the drug should be discontinued, and, if necessary, the patient should be treated with appropriate agents, e.g., antihistamines, pressor amines, or corticosteroids.

As with other antibiotics, prolonged use of Ceftin Tablets may result in overgrowth of nonsusceptible organisms. If superinfection occurs during therapy, appropriate measures should be taken.

Broad-spectrum antibiotics should be prescribed with caution for individuals with a history of colitis.

Information for Patients: (Pediatric) Ceftin is only available in tablet form. During clinical trials, the tablet was well tolerated by children who could swallow the tablet whole. Children who cannot swallow the tablet whole may have the tablet crushed and mixed with food (e.g., applesauce, ice cream). However, it should be noted that the crushed tablet has a strong, persistent, bitter taste. Discontinuation of therapy due to the taste and/or problems of administering this drug occurred in 13% of children (range, 2%-28% across centers). Thus, the physician and parent should ascertain, preferably while still in the physician's office, that the child can ingest Ceftin Tablets reliably. If not, alternative therapy should be considered.

Geriatric Use: In clinical trials involving 1,349 adult patients treated with Ceftin, 241 (17.9%) patients were 65 years of age or older. No overall differences in effectiveness were observed between elderly patients and younger patients, although the rate of drug-related adverse reactions was significantly lower in elderly (9.6%) than in younger (14.6%) patients. No clinically important differences in laboratory results were observed between elderly patients and younger patients treated with Ceftin.

Drug/Laboratory Test Interactions: A false-positive reaction for glucose in the urine may occur with copper reduction tests (Benedict's or Fehling's solution or with Clinitest* tablets), but not with enzyme-based tests for glycosuria (e.g., Clinistix*, Tes-Tape*). As a false-negative result may occur in the ferricyanide test, it is recommended that either the glucose oxidase or hexokinase method be used to determine blood plasma glucose levels in patients receiving Ceftin Tablets.

Cefuroxime does not interfere with the assay of serum and urine creatinine by the alkaline picrate method.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: Although no long-term studies in animals have been performed to evaluate carcinogenic potential, no mutagenic potential of cefuroxime was found in standard laboratory tests.

Reproductive studies revealed no impairment of fertility in animals.

Pregnancy: ***Pregnancy Category B:*** Reproduction studies have been performed in rats and mice at doses up to 50-160 times the human dose and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to cefuroxime axetil. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nursing Mothers: Since cefuroxime is excreted in human milk, consideration should be given to discontinuing nursing temporarily during treatment with Ceftin Tablets.

Pediatric Use: See DOSAGE AND ADMINISTRATION.

ADVERSE REACTIONS: The adverse reactions to Ceftin* Tablets are similar to reactions to other orally administered cephalosporins. Ceftin Tablets were usually well tolerated in controlled clinical trials. Pediatric patients taking crushed tablets during clinical trials complained of the bitter taste of Ceftin Tablets (see ADVERSE REACTIONS: Gastrointestinal and PRECAUTIONS: Information for Patients: (Pediatric)). The majority of adverse events were mild, reversible in nature, and did not require discontinuation of the drug. The incidence of gastrointestinal adverse events increased with the higher recommended doses. Twenty-five (25) patients have received Ceftin Tablets 500 mg twice a day for 1-2.5 months with no increase in frequency or severity of adverse events.

The following adverse reactions have been reported in clinical trials using dosage regimens of 125-500 mg twice a day.

Gastrointestinal: Nausea occurred in 2.4% of patients. Vomiting occurred in 2.0% of patients. Diarrhea occurred in 3.5% of patients. Loose stools occurred in 1.3% of patients. Onset of pseudomembranous colitis symptoms may occur during or after antibiotic treatment (see WARNINGS).

Crushed tablets have a bitter taste. In pediatric clinical studies conducted with crushed tablets, complaints due to taste ranged from 0/8 (0%) in one center to 47/71 (66%) in another center.

Hypersensitivity: Rash (0.6% of patients), pruritus (0.3% of patients), and urticaria (0.2% of patients) have been observed. One case of severe bronchospasm has been reported among the approximately 1,600 patients treated with Ceftin Tablets. Of the patients treated with Ceftin Tablets who reported a history of delayed hypersensitivity to a penicillin and not a cephalosporin, 2.9% of patients experienced a delayed hypersensitivity reaction to Ceftin Tablets.

Hypersensitivity reactions including Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis, drug fever, serum sickness-like reactions, and anaphylaxis have been reported.

Central Nervous System: Headache occurred in less than 0.7% of patients, and dizziness occurred in less than 0.2% of patients.

Other: Vaginitis, including vaginal candidiasis, occurred in 1.9% of female patients.

Clinical Laboratory Tests: Transient elevations in AST (SGOT, 2.0% of patients), ALT (SGPT, 1.6% of patients), and LDH (1.0% of patients) have been observed. Eosinophilia (1.1% of patients) and positive Coombs' test (0.4% of patients) have been reported.

Adverse Reactions Following a Single Oral 1-g Dose for the Treatment of Gonorrhea: The incidence of drug-related adverse experiences in patients treated for gonorrhea who received a single 1-g dose of cefuroxime axetil was 16%. The most common adverse experiences were diarrhea (4.8%), nausea (4.6%), vomiting (2.5%), abdominal pain (1.2%), and dizziness (1.2%).

In addition to the adverse reactions listed above that have been observed in patients treated with Ceftin Tablets, the following adverse reactions and altered laboratory tests have been reported for cephalosporin-class antibiotics:

Adverse Reactions: Renal dysfunction, toxic nephropathy, hepatic dysfunction including cholestasis, abdominal pain, superinfection, aplastic anemia, hemolytic anemia, hemorrhage, and pain and/or phlebitis at the injection site.

Several cephalosporins have been implicated in triggering seizures, particularly in patients with renal impairment when the dosage was not reduced. If seizures associated with drug therapy should occur, the drug should be discontinued. Anticonvulsant therapy can be given if clinically indicated.

Altered Laboratory Tests: Increased prothrombin time, increased BUN, increased creatinine, false-positive test for urinary glucose, increased alkaline phosphatase, neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia, elevated bilirubin, pancytopenia, and agranulocytosis.

OVERDOSAGE: Overdosage of cephalosporins can cause cerebral irritation leading to convulsions. Serum levels of cefuroxime can be reduced by hemodialysis and peritoneal dialysis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Ceftin* Tablets may be given orally without regard to meals. However, absorption is enhanced when Ceftin Tablets are administered with food.

Adults and Children 12 Years of Age and Older: The recommended dosage is 250 mg twice a day. For more severe infections or infections caused by less susceptible organisms, the dosage may be increased to 500 mg twice a day.

For uncomplicated urinary tract infections, the usual recommended dosage is 125 mg twice a day. Dosage may be increased to 250 mg twice a day for some patients with urinary tract infections.

Geriatric Use: In clinical trials involving patients 65 years of age and older, no overall differences in effectiveness were observed between elderly patients and younger patients, although the rate of drug-related adverse reactions was significantly lower in elderly (9.6%) than in younger (14.6%) patients (see PRECAUTIONS: Geriatric Use). Therefore, no adjustment of the usual adult dose is necessary.

Treatment of Gonorrhea: A single oral 1-g dose is recommended for treating uncomplicated urethral and endocervical gonorrhea.

Infants and Children Up to 12 Years of Age: The recommended dosage for children is 125 mg twice a day. For children with otitis media, the recommended dosage is 125 mg twice a day for children less than 2 years of age and 250 mg twice a day for children 2 years of age and older.

Ceftin Tablets administered as a crushed tablet have a strong, persistent, bitter taste. Alternative therapy should be considered for children who cannot swallow tablets (see PRECAUTIONS: Information for Patients: (Pediatric)).

In the treatment of infections due to *Streptococcus pyogenes,* a therapeutic dosage of Ceftin Tablets should be administered for at least 10 days.

HOW SUPPLIED: Ceftin* Tablets, 125 mg, are white, capsule-shaped, film-coated tablets engraved with "395" on one side and "Glaxo" on the other in bottles of 20 (NDC 0173-0395-00) and 60 (NDC 0173-0395-01) and unit dose packs of 100 (NDC 0173-0395-02).

Ceftin Tablets, 250 mg, are light blue, capsule-shaped, film-coated tablets engraved with "387" on one side and "Glaxo" on the other in bottles of 20 (NDC 0173-0387-00) and 60 (NDC 0173-0387-42) and unit dose packs of 100 (NDC 0173-0387-01).

Ceftin Tablets, 500 mg, are dark blue, capsule-shaped, film-coated tablets engraved with "394" on one side and "Glaxo" on the other in bottles of 20 (NDC 0173-0394-00) and 60 (NDC 0173-0394-42) and unit dose packs of 50 (NDC 0173-0394-01).

Store between 15° and 30°C (59° and 86°F). Replace cap securely after each opening. Protect unit dose packs from excessive moisture.

REFERENCES: 1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests.* 4th ed. Approved Standard NCCLS Document M2-A4, Vol. 10, No. 7. Villanova, Pa: NCCLS; 1990.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically.* 2nd ed. Approved Standard NCCLS Document M7-A2. Vol. 10, No. 8. Villanova, Pa: NCCLS; 1990.



DIVISION OF PUERTO RICO
Research Triangle Park, NC 27709

F2-445
January 1992

Ventolin® (albuterol, USP) Inhalation Aerosol Bronchodilator Aerosol For Oral Inhalation Only
Ventolin Rotacaps® (albuterol sulfate, USP) for Inhalation For Inhalation Only
Ventolin® (albuterol sulfate, USP) Solution for Inhalation, 0.5%*
*Potency expressed as albuterol.
Ventolin® (albuterol sulfate) Syrup
Ventolin® (albuterol sulfate, USP) Tablets

PRODUCT INFORMATION

DESCRIPTION: Ventolin® Inhalation Aerosol contains albuterol, a relatively selective $beta_2$-adrenergic bronchodilator with the chemical name (α^1-[(*tert*-butylamino)methyl]-4-hydroxy-*m*-xylene-α, α'-diol), and the following chemical structure

Albuterol is the official generic name in the United States The World Health Organization recommended name for the drug is salbutamol. The molecular weight of albuterol is 239.3, and the empirical formula is $C_{13}H_{21}NO_3$. Albuterol is a white to off-white crystalline solid It is soluble in ethanol, sparingly soluble in water, and very soluble in chloroform

Ventolin Inhalation Aerosol is a metered-dose aerosol unit for oral inhalation It contains a microcrystalline suspension of albuterol in propellants (trichloromonofluoromethane and dichlorodifluoromethane) with oleic acid Each actuation delivers from the mouthpiece 90 mcg of albuterol. Each canister provides at least 200 inhalations

Ventolin Rotacaps® for Inhalation, Ventolin® Solution for Inhalation, Ventolin® Syrup, and Ventolin® Tablets contain albuterol sulfate, the racemic form of albuterol and a relatively selective $beta_2$-adrenergic bronchodilator with the chemical name α^1-[(*tert*-butylamino)methyl]-4-hydroxy-*m*-xylene-α, α'-diol sulfate (2 1) (salt) and the following chemical structure

The World Health Organization recommended name for albuterol base is salbutamol. Albuterol sulfate has a molecular weight of 576.7, and the empirical formula is $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$. Albuterol sulfate is a white crystalline powder, soluble in water and slightly soluble in ethanol

Ventolin Rotacaps for Inhalation contain a dry powder presentation of albuterol sulfate intended for oral inhalation only Each light blue and clear, hard gelatin capsule contains a mixture of 200 mcg of microfine albuterol (as the sulfate) with lactose The contents of each capsule are inhaled using a specially designed plastic device for inhaling powder called the Rotahaler® When turned, this device opens the capsule and facilitates dispersion of the albuterol sulfate into the air stream created when the patient inhales through the mouthpiece. Ventolin Rotacaps for Inhalation are an alternative inhalation form of albuterol to the metered-dose pressurized inhaler.

Ventolin Solution for Inhalation is in concentrated form. Dilute 0.5 ml of the solution with 2 5 ml of sterile normal saline solution before administration. Each milliliter of Ventolin Solution for Inhalation contains 5 mg of albuterol (as 6 mg of albuterol sulfate) in an aqueous solution containing benzalkonium chloride, sulfuric acid is used to adjust the pH to between 3 and 5 Ventolin Solution fur Inhalation contains no sulfiting agents Ventolin Solution for Inhalation is a clear, colorless to light yellow solution.

Ventolin Syrup contains 2 mg of albuterol as 2 4 mg of albuterol sulfate in each teaspoonful (5 ml). Ventolin Syrup also contains the inactive ingredients citric acid, FD&C Yellow No. 6, hydroxypropyl methylcellulose, saccharin sodium, sodium benzoate, sodium citrate, artificial strawberry flavor, and purified water

Each **Ventolin Tablet** contains 2 or 4 mg of albuterol as 2 4 or 4 8 mg, respectively, of albuterol sulfate Each tablet also contains the inactive ingredients corn starch lactose, and magnesium stearate.

INDICATIONS AND USAGE: Ventolin® Inhalation Aerosol is indicated for the prevention and relief of bronchospasm in patients with reversible obstructive airway disease and for the prevention of exercise-induced bronchospasm

Ventolin Rotacaps® for Inhalation are indicated for the relief of bronchospasm in patients with reversible obstructive airway disease and for the prevention of exercise-induced bronchospasm This formulation is particularly useful in patients who are unable to properly use the pressurized aerosol form of albuterol or who prefer an alternative formulation. Ventolin Rotacaps for Inhalation can be used with or without concomitant steroid therapy

Ventolin® Solution for Inhalation is indicated for the relief of bronchospasm in patients with reversible obstructive airway disease and acute attacks of bronchospasm

Ventolin® Syrup is indicated for the relief of bronchospasm in adults and children 2 years of age and older with reversible obstructive airway disease

Ventolin® Tablets are indicated for the relief of bronchospasm in patients with reversible obstructive airway disease

CONTRAINDICATIONS: The Ventolin® preparations are contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to any of the components.

WARNINGS: As with other inhaled beta-adrenergic agonists, **Ventolin® Inhalation Aerosol, Ventolin Rotacaps® for Inhalation, and Ventolin® Solution for Inhalation** can produce paradoxical bronchospasm that can be life-threatening If it occurs, the preparation should be discontinued immediately and alternative therapy instituted.

Fatalities have been reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic drugs and with the home use of nebulizers. The exact cause of death is unknown, but cardiac arrest following the unexpected development of a severe acute asthmatic crisis and subsequent hypoxia is suspected It is therefore essential that the physician instruct the patient in the need for further evaluation if his/her asthma becomes worse In individual patients, any $beta_2$-adrenergic agonist, including albuterol solution for inhalation, may have a clinically significant cardiac effect

Immediate hypersensitivity reactions may occur after administration of albuterol, as demonstrated by rare cases of urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, anaphylaxis, and oropharyngeal edema.

The contents of Ventolin Inhalation Aerosol are under pressure. Do not puncture. Do not use or store near heat or open flame Exposure to temperatures above 120°F may cause bursting Never throw container into fire or incinerator Keep out of reach of children.

PRECAUTIONS: General: Although no effect on the cardiovascular system is usually seen after the administration of inhaled albuterol at recommended doses, cardiovascular and central nervous system (CNS) effects seen with all sympathomimetic drugs can occur after use of inhaled albuterol and may require discontinuation of the drug Albuterol, as with all sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with cardiovascular disorders, especially coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, and hypertension, in patients with convulsive disorders, hyperthyroidism, or diabetes mellitus; and in patients who are unusually responsive to sympathomimetic amines. Clinically significant changes in systolic and diastolic blood pressure have been seen in individual patients and could be expected to occur in some patients after use of any beta-adrenergic bronchodilator.

Large doses of intravenous albuterol have been reported to aggravate pre-existing diabetes mellitus and ketoacidosis Additionally, beta-agonists, including albuterol, given intravenously may cause a decrease in serum potassium, possibly through intracellular shunting The decrease is usually transient, not requiring supplementation. The relevance of these observations to the use of Ventolin® products is unknown.

Although there have been no reports concerning the use of Ventolin® Inhalation Aerosol or Ventolin Rotacaps® for Inhalation during labor and delivery, it has been reported that high doses of albuterol administered intravenously inhibit uterine contractions. Although this effect is extremely unlikely as a consequence of Ventolin Inhalation Aerosol or Ventolin Rotacaps for Inhalation use, it should be kept in mind

Information for Patients: The action of Ventolin Inhalation Aerosol, Ventolin® Solution for Inhalation, and Ventolin® Syrup may last up to six hours; the action of Ventolin Rotacaps for Inhalation may last for six hours or longer; and the action of Ventolin® Tablets may last for eight hours or longer Therefore they should not be used more frequently than recommended. Do not increase the frequency of doses without medical consultation. If the recommended dosage does not provide relief of symptoms or symptoms become worse, seek immediate medical attention.

While taking Ventolin Inhalation Aerosol or Ventolin Rotacaps for Inhalation, other inhaled drugs should not be used unless prescribed. While taking Ventolin Solution for Inhalation, other antiasthma medicines should not be used unless prescribed See package inserts for Ventolin Inhalation Aerosol, Ventolin Rotacaps for Inhalation, and Ventolin Solution for Inhalation for illustrated Patient's Instructions for Use.

Drug Interactions: Other sympathomimetic aerosol bronchodilators or epinephrine should not be used concomitantly with albuterol. other sympathomimetic aerosol bronchodilators should not be used concomitantly with Ventolin Rotacaps for Inhalation because they may have additive effects If additional adrenergic drugs are to be administered by any route to the patient using Ventolin Inhalation Aerosol, they should be used with caution to avoid deleterious cardiovascular effects

In addition, the concomitant use of Ventolin Syrup or Ventolin Tablets and other oral sympathomimetic agents is not recommended since such combined use may lead to deleterious cardiovascular effects. This recommendation does not preclude the judicious use of an aerosol bronchodilator of the adrenergic stimulant type in patients receiving Ventolin Syrup or Ventolin Tablets. Such concomitant use, however, should be individualized and not given on a routine basis. If regular coadministration is required, then alternative therapy should be considered.

Albuterol should be administered with extreme caution to patients being treated with monoamine oxidase inhibitors or tricyclic antidepressants because the action of albuterol on the vascular system may be potentiated

Beta-receptor blocking agents and albuterol inhibit the effect of each other.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: Albuterol sulfate, like other agents in its class, caused a significant dose-related increase in the incidence of benign leiomyomas of the mesovarium in a two-year study in the rat at doses corresponding to 111, 555, and 2,800 times the maximum human aerosol dose; 42, 248, and 1,042 times the maximum human inhalational dose (Ventolin Rotacaps for Inhalation); 10, 50, and 250 times the maximum human nebulizer dose; 2, 9, and 46 times the maximum human (child weighing 21 kg) oral dose (syrup); and 3, 16, and 78 times the maximum human oral dose (tablets). In another study this effect was blocked by the coadministration of propranolol. The relevance of these findings to humans is not known. An 18-month study in mice and a lifetime study in hamsters revealed no evidence of tumorigenicity Studies with albuterol revealed no evidence of mutagenesis. Reproduction studies in rats revealed no evidence of impaired fertility

Pregnancy: ***Teratogenic Effects: Pregnancy Category C:*** Albuterol has been shown to be teratogenic in mice when given subcutaneously in doses corresponding to 14 times the human aerosol dose, five times the human inhalational dose (Ventolin Rotacaps® [albuterol sulfate, USP] for Inhalation); 0.2 times the maximum human (child weighing 21 kg) oral dose (syrup); 0 4 times the maximum human oral dose (tablets); and when given in doses corresponding to the human nebulization dose There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Albuterol should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus

A subcutaneous reproduction study in CD-1 mice with albuterol (0.025, 0.25, and 2.5 mg/kg subcutaneously, corresponding to 1 4, 14, and 140 times the maximum human aerosol dose; 0.5, 5, and 52 times the maximum human inhalational dose [Ventolin Rotacaps for Inhalation], 0 1, 1, and 12 5 times the maximum human nebulization dose, and 0 5, 5, and 52 times the maximum human oral dose [tablets], respectively) showed cleft palate formation in 5 of 111 (4 5%) fetuses at 0 25 mg/kg and in 10 of 108 (9 3%) fetuses at 2 5 mg/kg None was observed at 0 025 mg/kg. Cleft palate also occurred in 22 of 72 (30.5%) fetuses treated with 2 5 mg/kg isoproterenol (positive control) A reproduction study with oral albuterol in Stride Dutch rabbits revealed cranioschisis in 7 of 19 (37%) fetuses at 50 mg/kg, corresponding to 2,800 times the maximum human aerosol dose, to 1,042 times the maximum human inhalational dose (Ventolin Rotacaps for Inhalation), to 250 times the maximum human nebulization dose, to 46 times the maximum human (child weighing 21 kg) oral dose (syrup) of albuterol sulfate, and to 78 times the maximum human oral dose (tablets) of albuterol

Labor and Delivery: Oral albuterol has been shown to delay preterm labor in some reports There are presently no well-controlled studies that demonstrate that it will stop preterm labor or prevent labor at term Therefore, cautious use of Ventolin Rotacaps for Inhalation, Ventolin® (albuterol sulfate, USP) Solution for Inhalation, Ventolin® (albuterol sulfate) Syrup, and Ventolin® (albuterol sulfate, USP) Tablets is required in pregnant patients when given for relief of bronchospasm so as to avoid interference with uterine contractility Use in such patients should be restricted to those patients in whom the benefits clearly outweigh the risks

Nursing Mothers: It is not known whether albuterol is excreted in human milk Because of the potential for tumorigenicity shown for albuterol in some animal studies, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use: Safety and effectiveness have not been established in children below 12 years of age for Ventolin® (albuterol, USP) Inhalation Aerosol, Ventolin Rotacaps for Inhalation,and Ventolin Solution for Inhalation, in children below 6 years of age for Ventolin Tablets, and in children below 2 years of age for Ventolin® Syrup

ADVERSE REACTIONS: The adverse reactions to albuterol are similar in nature to reactions to other sympathomimetic agents, although the incidence of certain cardiovascular effects is less with albuterol Rare cases of urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, and oropharyngeal edema have been reported after the use of albuterol In addition to the reactions given below by specific dosage form, albuterol, like other sympathomimetic agents, can cause adverse reactions such as angina, vomiting, vertigo, CNS stimulation, unusual taste, and drying or irritation of the oropharynx

Ventolin® Inhalation Aerosol: A 13-week, double-blind study compared albuterol and isoproterenol aerosols in 147 asthmatic patients. The results of this study showed that the incidence of cardiovascular effects was palpitations, less than 10 per 100 with albuterol and less than 15 per 100 with isoproterenol, tachycardia, 10 per 100 with both albuterol and isoproterenol, and increased blood pressure, less than 5 per 100 with both albuterol and isoproterenol In the same study, both drugs caused tremor or nausea in less than 15 patients per 100, and dizziness or heartburn in less than 5 per 100 patients Nervousness occurred in less than 10 per 100 patients receiving albuterol and in less than 15 per 100 patients receiving isoproterenol

Ventolin Rotacaps® for Inhalation: The results of clinical trials in 172 patients showed the following side effects:

CNS: Tremors, 6 of 172 patients (3%), nervousness, 5 of 172 patients (3%), headache, 10 of 172 patients (6%); dizziness, 3 of 172 patients (2%), lightheadedness, 4 of 172 patients (2%); insomnia, 1 of 172 patients (<1%), drowsiness, 1 of 172 patients (<1%).

Gastrointestinal: Nausea, burning in stomach, indigestion, each in <1% of patients

Oropharyngeal: Throat irritation, 3 of 172 patients (2%), dry mouth and voice changes (<1%)

Cardiovascular: 1 of 172 patients (<1%)

Respiratory: Hoarseness, 2 of 172 patients (1%), coughing, 4 of 172 patients (2%).

Ventolin® Solution for Inhalation: The results of clinical trials with Ventolin Solution for Inhalation in 135 patients showed the following side effects that were considered probably or possibly drug-related

CNS: Tremors (20%), dizziness (7%), nervousness (4%), headache (3%), insomnia (1%)

Gastrointestinal: Nausea (4%), dyspepsia (1%)

Ear, Nose, and Throat: Pharyngitis (<1%), nasal congestion (1%)

Cardiovascular: Tachycardia (1%), hypertension (1%)

Respiratory: Bronchospasm (8%), cough (4%), bronchitis (4%), wheezing (1%)

No clinically relevant laboratory abnormalities related to Ventolin Solution for Inhalation administration were determined in these studies

OVERDOSAGE: Manifestations of overdosage may include anginal pain, hypertension, hypokalemia, and exaggeration of the pharmacologic effects listed in ADVERSE REACTIONS. In these cases, therapy with albuterol and all beta-adrenergic-stimulating drugs should be stopped, supportive therapy provided, and judicious use of a cardioselective beta-adrenergic blocking agent should be considered, bearing in mind the possibility that such agents can produce profound bronchospasm.

As with all sympathomimetic aerosol medications, cardiac arrest and even death may be associated with abuse of aerosol albuterol

The oral LD_{50} in male and female rats and mice was greater than 2,000 mg/kg The inhalational LD_{50} could not be determined.

Dialysis is not appropriate treatment for overdosage of Ventolin® (albuterol, USP) Inhalation Aerosol, Ventolin Rotacaps® (albuterol sulfate, USP) for Inhalation, or Ventolin® Syrup The judicious use of a cardioselective beta-receptor blocker, such as metoprolol tartrate, is suggested, bearing in mind the danger of inducing an asthmatic attack There is insufficient evidence to determine if dialysis is beneficial for overdosage of Ventolin® (albuterol sulfate, USP) Solution for Inhalation or Ventolin® Tablets

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Ventolin® Inhalation Aerosol: For treatment of acute episodes of bronchospasm or prevention of asthmatic symptoms, the usual dosage for adults and children 12 years and older is two inhalations repeated every four to six hours, in some patients, one inhalation every four hours may be sufficient More frequent administration or a larger number of inhalations is not recommended

The use of Ventolin Inhalation Aerosol can be continued as medically indicated to control recurring bouts of bronchospasm. During this time most patients gain optimal benefit from regular use of the inhaler Safe usage for periods extending over several years has been documented

If a previously effective dosage regimen fails to provide the usual relief, medical advice should be sought immediately as this is often a sign of seriously worsening asthma that would require reassessment of therapy.

Exercise-induced Bronchospasm Prevention: The usual dosage for adults and children 12 years and older is two inhalations 15 minutes before exercise

For treatment, see above.

Ventolin Rotacaps® for Inhalation: The usual dosage for adults and children 12 years and older is the contents of one 200-mcg capsule inhaled every four to six hours using a Rotahaler® inhalation device. In some patients, the contents of two 200-mcg capsules inhaled every four to six hours may be required Larger doses or more frequent administration is not recommended

The use of Ventolin Rotacaps for Inhalation can be continued as medically indicated to control recurring bouts of bronchospasm. During this time most patients gain optimal benefit from regular use of the Ventolin Rotacaps for Inhalation formulation

If a previously effective dosage regimen fails to provide the usual relief, medical advice should be sought immediately as this is often a sign of seriously worsening asthma that would require reassessment of therapy

Exercise-induced Bronchospasm Prevention: The usual dosage of Ventolin Rotacaps for Inhalation for adults and children 12 years and older is the contents of one 200-mcg capsule inhaled 15 minutes before exercise using a Rotahaler.

Ventolin® Solution for Inhalation: The usual dosage for adults and children 12 years and older is 2.5 mg of albuterol administered three to four times daily by nebulization More frequent administration or higher doses are not recommended. To administer 2 5 mg of albuterol, dilute 0 5 ml of the 0.5% solution for inhalation with 2 5 ml of sterile normal saline solution The flow rate is regulated to suit the particular nebulizer so that Ventolin Solution for Inhalation will be delivered over approximately five to 15 minutes

The use of Ventolin Solution for Inhalation can be continued as medically indicated to control recurring bouts of bronchospasm. During this time most patients gain optimal benefit from regular use of the solution for inhalation

If a previously effective dosage regimen fails to provide the usual relief, medical advice should be sought immediately as this is often a sign of seriously worsening asthma that would require reassessment of therapy

Ventolin® Syrup: The following dosages of Ventolin Syrup are expressed in terms of albuterol base

Usual Dosage: The usual starting dosage for adults and children over age 14 is 2 mg (1 teaspoonful) or 4 mg (2 teaspoonfuls) three or four times a day.

The usual starting dosage for children 6 to 14 years of age is 2 mg (1 teaspoonful) three or four times a day.

For children 2 to 6 years of age, dosing should be initiated at 0.1 mg/kg of body weight three times a day This starting dosage should not exceed 2 mg (1 teaspoonful) three times a day

Dosage Adjustment: For adults and children over age 14, a dosage above 4 mg four times a day should be used *only* when the patient fails to respond. If a favorable response does not occur, the dosage may be cautiously increased stepwise, but not to exceed 8 mg four times a day

For children from 6 to 14 years of age who fail to respond to the initial starting dosage of 2 mg four times a day, the dosage may be cautiously increased stepwise, but not to exceed 24 mg/d (given in divided doses).

For children 2 to 6 years of age who do not respond satisfactorily to the initial dosage, the dosage may be increased stepwise to 0 2 mg/kg of body weight three times a day, but not to exceed a maximum of 4 mg (2 teaspoonfuls) given three times a day

Elderly Patients and Those Sensitive to Beta-adrenergic Stimulators: The initial dosage should be restricted to 2 mg three or four times a day and individually adjusted thereafter.

Ventolin® Tablets: The following dosages of Ventolin Tablets are expressed in terms of albuterol base.

Usual Dosage: The usual starting dosage for adults and children 12 years and older is 2 or 4 mg three or four times a day

The usual starting dosage for children 6 to 12 years of age is 2 mg three or four times a day

Dosage Adjustment: For adults and children 12 years and older, a dosage above 4 mg four times a day should be used only when the patient fails to respond. If a favorable response does not occur with the 4-mg initial dosage, it should be cautiously increased stepwise up to a maximum of 8 mg four times a day as tolerated.

For children from 6 to 12 years of age who fail to respond to the initial starting dosage of 2 mg four times a day, the dosage may be cautiously increased stepwise, but not to exceed 24 mg/d (given in divided doses).

Elderly Patients and Those Sensitive to Beta-adrenergic Stimulators: An initial dosage of 2 mg three or four times a day is recommended for elderly patients and for those with a history of unusual sensitivity to beta-adrenergic stimulators If adequate bronchodilatation is not obtained, dosage may be increased gradually to as much as 8 mg three or four times a day.

The total daily dosage should not exceed 32 mg in adults and children 12 years and older

HOW SUPPLIED: Ventolin® Inhalation Aerosol is supplied in 17-g canisters containing 200 metered inhalations in boxes of one Each actuation delivers 90 mcg of albuterol from the mouthpiece. Each canister is supplied with an oral adapter and patient's instructions (NDC 0173-0321-88). Also available, Ventolin Inhalation Aerosol Refill 17-g canister only with patient's instructions (NDC 0173-0321-98) **Store between 15° and 30° C (59° and 86° F). As with most inhaled medications in aerosol canisters, the therapeutic effect of this medication may decrease when the canister is cold. Shake well before using.**

Ventolin Rotacaps® for Inhalation, 200 mcg, are light blue and clear, with "VENTOLIN 200" printed on the blue cap and "GLAXO" printed on the clear body Ventolin Rotacaps for Inhalation are supplied in a unit dose kit containing one unit dose pack of 96 capsules and one Rotahaler® inhalation device (NDC 0173-0389-81). **Store between 2° and 30° C (36° and 86° F).**

Ventolin® Solution for Inhalation, 0.5% is supplied in bottles of 20 ml (NDC 0173-0385-58) with accompanying calibrated dropper in boxes of one **Store between 2° and 30° C (36° and 86° F).**

Ventolin® Syrup, a clear, orange-yellow liquid with a strawberry flavor, contains 2 mg of albuterol as the sulfate per 5 ml in bottles of 16 fluid ounces (one pint) (NDC 0173-0351-54). **Store between 2° and 30° C (36° and 86° F).**

Ventolin® Tablets, 2 mg of albuterol as the sulfate, are white, round, compressed tablets impressed with the product name (VENTOLIN) and the number 2 on one side and scored on the other with "GLAXO" impressed on each side of the score in bottles of 100 (NDC 0173-0341-43) and 500 (NDC 0173-0341-44)

Ventolin Tablets, 4 mg of albuterol as the sulfate, are white, round, compressed tablets impressed with the product name (VENTOLIN) and the number 4 on one side and scored on the other with "GLAXO" impressed on each side of the score in bottles of 100 (NDC 0173-0342-43) and 500 (NDC 0173-0342-44)

Store between 2° and 30° C (36° and 86° F). Replace cap securely after each opening.

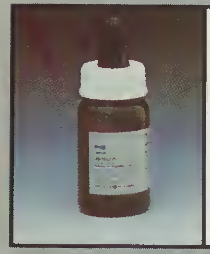
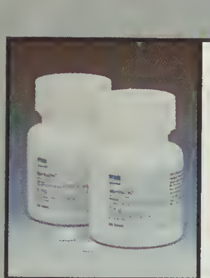
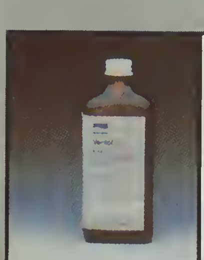
Allen & Hanburys™
DIVISION OF PUERTO RICO

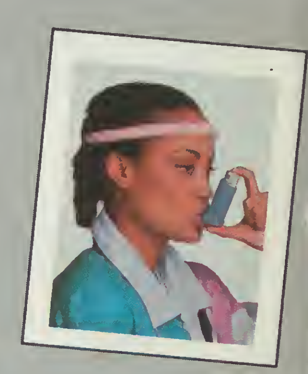
R4-823
October 1989

Ventolin® Inhalation Aerosol/Ventolin Rotacaps® for Inhalation/Ventolin® Solution for Inhalation/Ventolin® Tablets:
Allen & Hanburys, Research Triangle Park, NC 27709

Ventolin® Syrup:
Manufactured for Allen & Hanburys, Research Triangle Park, NC 27709
by Schering Corporation, Kenilworth, NJ 07033

World-Class Bronchodilation in a Dosage Form to Fit Your Patient Needs

		Patient Age	Usual Starting Dosage	Maximum Daily Dosage
	**VENTOLIN®** (ALBUTEROL, USP) **INHALATION AEROSOL** The air of experience.	12 years and older	Two inhalations every 4 to 6 hours (one inhalation= 90 mcg)	1,080 mcg/day (12 inhalations); more frequent administration or a larger number of inhalations are not recommended.
	**VENTOLIN ROTACAPS®** FOR INHALATION (ALBUTEROL SULFATE, USP) AND **ROTAHALER® INHALATION DEVICE** A turn against bronchospasm.	12 years and older	The contents of one capsule inhaled every 4 to 6 hours using the ROTAHALER inhalation device (one capsule= 200 mcg)	2,400 mcg/day: the contents of two capsules inhaled every 4 hours; more frequent administration or larger doses are not recommended.
	**VENTOLIN®** (ALBUTEROL SULFATE, USP) **SOLUTION** FOR INHALATION 0.5%* At home or in the hospital.	12 years and older	2.5 mg tid or qid; 0.5 ml diluted with 2.5 ml of sterile normal saline solution	10 mg/day; more frequent administration or higher doses are not recommended.
	**VENTOLIN®** (ALBUTEROL SULFATE, USP) **TABLETS** 2 mg* & 4 mg* For patients who prefer oral therapy.	6 to 12 years	2 mg tid or qid†	24 mg/day: 8 mg tid
		12 and older‡	2 mg or 4 mg tid or qid†	32 mg/day: 8 mg qid
	**VENTOLIN®** (ALBUTEROL SULFATE) **SYRUP** 2mg*/5ml For patients 2 years of age and older.	2 to 6 years	0.1 mg/kg tid but do not exceed 1 tsp (2 mg) tid†	12 mg/day: 0.2 mg/kg tid but do not exceed 2 tsp (4 mg) tid
		6 to 14 years	1 tsp (2 mg) tid or qid†	24 mg/day: 4 tsp (8 mg) tid
		14 and older‡	1 to 2 tsp (2 to 4 mg) tid or qid†	32 mg/day: 4 tsp (8 mg) qid







*Potency expressed as albuterol.
†If a favorable response to the usual starting dosage does not occur, dosage may be cautiously increased stepwise, but should not exceed maximum daily dosage.
‡An initial dosage of 2 mg tid or qid is recommended for elderly patients and for those with a history of unusual sensitivity to beta-adrenergic stimulators.
Please consult reverse side for complete Prescribing Information.

Allen & Hanburys™
DIVISION OF GLAXO PUERTO RICO
a world leader in respiratory care
Research Triangle Park, NC 27709

BOLETIN

ASOCIACION MEDICA de Puerto Rico

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO 1902

VOL. 84 · NUM. 12
DICIEMBRE 1992

50 Aniversario



La Cruz Azul de Puerto Rico

HACIA UNA NUEVA ERA

ASOCIACION MEDICA DE PUERTO RICO

BOLETIN

OFICINAS ADMINISTRATIVAS
Asociación Médica de Puerto Rico
Ave. Fernández Juncos Núm. 1305 - Apartado 9387
Santurce, Puerto Rico 00908 · Tel (809) 721-6969

SUBSCRIPCIONES Y ANUNCIOS
Asociación Médica de Puerto Rico
Apartado 9387 · Santurce, Puerto Rico 00908
Tel. (809) 721-6969

Publicación mensual - $40.00 anuales. El Boletín se distribuye a todos los miembros de la Asociación Médica de Puerto Rico como parte de su cuota anual.

Todo anuncio que se publique en el Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico deberá cumplir con las normas establecidas por la Asociación Médica de Puerto Rico y la Asociación Médica Americana.
La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por los productos o servicios anunciados. La publicación los mismos no necesariamente implica el endoso de la Asociación Médica de Puerto Rico.
Todo anuncio para ser publicado debe reunir las normas establecidas por la publicación. Todo material debe entregarse listo para la imprenta y con sesenta días con anterioridad a su publicación. La AMPR no se hará responsable por material y/o artículos que no cumplan con estos requisitos.
Todo artículo recibido y/o publicado está sujeto a las normas y reglamentos de la Asociación Médica de Puerto Rico. Ningún artículo que haya sido previamente publicado será aceptado para esta publicación. La Asociación Médica de Puerto Rico no se hace responsable por las opiniones expresadas o puntos de vista vertidos por los autores, a menos que esta opinión esté claramente expresada y/o definida dentro del contexto del artículo.

Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico is published monthly for 440.00 per year by Asociación Médica de Puerto Rico. 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. Box 9387, Santurce, Puerto Rico 00908.
"POSTMASTER" Send address changes to Boletín Asociación Médica de Puerto Rico, 1305 Fernández Juncos Ave. P.O. Box 9387, Santurce, Puerto Rico 00908.

Catalogado en Cumulative Index e Index Medicus.
Listed in Cumulative Index and Index Medicus.

Contenido



JUNTA DE DIRECTORES

José C. Román De Jesús, M.D.
Presidente

Adalberto Mendoza, M.D .... Presidente Electo
Gerardo S. Martorell, M.D. .... Pasado Presidente
Judith Román, M.D. .... Secretaria
Jorge Lastra Inserni, M.D. .... Tesorero
Valeriano Alicea Cruz, M.D. .... Vicepresidente AMPR
Miguel A. Echevarría, M.D. .... Vicepresidente AMPR
Luis Iguina Mella, M.D. .... Vicepresidente
Alicia G. Feliberti, M.D. .... Pres. Cámara Delegados
Sara B. Lebrón de Sanz, M.D. .... Vicepresidenta Cámara Delegados
Emilio A. Arce, M.D. .... Delegado AMA
Filiberto Colón Rodríguez, M.D. .... Delegado AMA
Calixto E. Pérez Prado, M.D. ...... Delegado Alterno AMA
Antonio De Thomas Jr., M.D. .... Delegado Alterno AMA

PRESIDENTES DE DISTRITOS Y CONSEJOS

Esteban Linares, M.D. .... Presidente Dtto. Este
Ramón Rodríguez, M.D. .... Presidente Dtto. Occidental
Antonio Capella, M.D. .... Presidente Dtto. Norte
Jorge L. Príncipe López, M.D. ... Presidente Dtto. Noreste
Homero Tarrats, M.D. .... Presidente Dtto. Sur
Héctor Correa González, M.D. .. Presidente Dtto. Central
José Lucas Pimentel, M.D. ..... Presidente Dtto. Guayama
Luis Izquierdo Mora, M.D. .... Presidente de Consejo de Política Pública
Héctor hernández Ortega, M.D. .... Presidente Consejo Etico Judicial
Eduardo C. Robert, M.D. .... Presidente Consejo Relaciones Públicas
Rafael Ruiz Quijano, M.D. .... Presidente Consejo Servicios Médicos
Luis A. Rubio Herrera, M.D. .... Presidente Consejo Medicina y Salud Pública
Alicia G. Feliberti, M.D. .... Pres. Consejo Educación Médica e Instituto EducaciónMédica
Gerardo Sanz Ortega, M.D. .... Presidente Comité Asesor del Presidente



PRESIDENTES DE SECCIONES

Luis Torres Vera, M.D. .... Alergia e Inmunología
Julio Rodríguez Gómez, M.D. .... Anestesiología
David Storer, M.D. .... Cardiología
Juan R. Vilaró, M.D. .... Cirugía
Rosendo Martínez, M.D. .... Cirugía Plástica Estética y Reconstrucción
Néstor P. Sánchez Colón, M.D. .... Dermatología
Myriam Villafañe, M.D. .... Gastroenterología
Carlos H. Ramírez Ronda, M.D. .... Infectología
Dwight Santiago Pérez, M.D. .... Medicina de Deporte
Alicia G. Feliberti, M.D. .... Medicina de Emergencia
Jaime M. Díaz Hernández, M.D. ..... Medicina de Familia
William Micheo, M.D. .... Medicina Física y Rehabilitación
Raúl Castellanos, M.D. .... Medicina General
Israel Ganapolsky, M.D. .... Medicina Industrial
Sylvia A. Fuertes, M.D. .... Medicina Interna
Carmen Caballero Centeno, M.D. .... Medicina Nuclear
Ramón Figueroa Lebrón, M.D. .... Neumología
Antonio Ramos Barroso, M.D. .... Obstetricia y Ginecología
George Arzeno López, M.D. .... Oftalmología
Pedro Monserrate Canino, M.D. .... Ortopedia y Traumatología
Lionel Fernández López, M.D. .... Otorrinolaringología Cirugía de Cabeza y Cuello
Manuel Marcial Seoane, M.D. .... Patología
Rita M. Díaz, M.D. .... Pediatría
Fernando Cabrera, Jr., M.D. .... Neurología y Neurocirugía
Carlos Méndez Bryan, M.D. .... Radiología

Editorial:

¿Impericia médica o impericia social?

Eduardo A. Santiago Delpín, M.D.

La presente crisis sobre "impericia" médica se ha convertido en una confrontación entre los médicos y las compañías de seguro de impericia médica. Este giro es muy desafortunado ya que probablemente la confrontación actual, y todo lo relacionado con el costo de los seguros de impericia, son síntoma más que causa, son reflejo, una distracción, la inevitable consecuencia de un cuadro social multifactorial que incluye hostilidad, culto al litigio, confrontación vertical, consumerismo, deshonestidad, indolencia y pérdida progresiva de valores. Podrán resolverse una y otra vez los detalles negociados entre una u otra parte, pero en un año o en cinco, resurgirá de nuevo la confrontación al continuar escalando la supuesta "impericia", síntoma que es a su vez de una crisis social.

El problema no está en las aseguradoras. La compañía de seguros brinda un servicio a cambio de un beneficio. Para poder devengar ese beneficio provee protección de riesgo. Si el riesgo aumenta, el costo tiene que aumentar progresivamente también; sino, hay déficit, y no sólo se sella la total destrucción de la compañía, sino que se violenta - pecado mortal - la transacción comercial que es pivote de la vida civilizada.

Los médicos tampoco tenemos la culpa; o quizá la tenemos en parte. No la tenemos en el sentido de que las estadísticas de los diferentes estados y las estadísticas nacionales del Colegio Americano de Cirujanos indican que la mayoría de las demandas radicadas en contra de médicos son desestimadas, aunque algunas son transadas (a veces sin conocimiento del mismo médico) con la compañía aseguradora, por tecnicismos del expediente. Sí tenemos culpa en parte porque al vernos acosados por la sociedad reaccionamos creando una carísima práctica de medicina "defensiva" que nos trastoca el juicio, que nos desvía la atención del problema principal, sacándonos por tangentes hacia epiciclos y segundos epiciclos innecesarios que producen una infructuosa y estéril inversión económica que a la larga pagamos todos. Pero la consecuencia peor, es que permitimos que nuestro consultorio médico se convierta en escenario de posible confrontación, lo cual mina la empatía que tan necesaria es en una relación médico-paciente; interrumpe la transferencia emocional que tan crítica es en la mejoría de las condiciones; y mancha, ofusca, denigra la vocación del médico y del profesional de la salud que se fundamentan en la Compasión. La Compasión no es ser condescendiente; no es ser paternalista; no es una misericordia estéril. Compasión es un valor basado en la identificación con el enfermo que resulta en una acción para eliminar la causa del sufrimiento. Aunque se ve comportamiento ritual compasivo en mamíferos, lo que hoy llamamos Compasión, como la misma ética, tiene un valor social tal que su evolución mayor debe haber ocurrido con la evolución social del hombre.

¿De quién es entonces la culpa?

De nosotros como sociedad constituida. De tendencias destructivas que serán la semilla de la destrucción de la evolución social que con gran paciencia han conseguido (y celebrado) la evolución del cerebro y del conocimiento. Harto irónico sería que fuera ésta nuestra celebración al cumplirse los 12,000 años de los primeros asentamientos y de la vida organizada en grupos geográficamente estables. Sería un insulto a la historia, sería un abdicar del intelecto, sería un experimento en ética que no funcionó. Es sólo en este contexto que podemos entender la crisis de impericia médica y las consecuencias de este mal social para el futuro. Esta crisis de que hablamos es más de impericia social que médica.

Volviendo al micromundo y al microinstante, varias tendencias confabulan entre sí para crear este mal. Primero, el hombre y la mujer occidental de hoy nos creemos con derecho a la salud. Las palabras del politiquero y del demagogo conjuntamente con las imágenes de las maravillas diagnósticas y terapéuticas modernas han sembrado en mentes con poco rigor intelectual esta aberración ilógica. Nadie tiene derecho a la salud. Dentro del grupo social constituido, los científicos hacen por formular nuevos paradigmas que expliquen la naturaleza, la vida, la salud y la enfermedad; otros científicos y los inventores traducen estos conocimientos en improbables avances técnicos; los filósofos y psicólogos sociales tratan de mejorar la calidad de vida individual y colectiva; los comerciantes tratan de construir métodos y fabricar instrumentos para mejorar la salud y tratar la enfermedad; los gobiernos tratan de hacer accesible a todos, estos instrumentos y métodos; y los profesionales llevan a cabo el contacto directo con el enfermo tratando de devolverle la salud, además de ayudarles con el miedo y con el dolor. En ningún momento, ni la salud de los pueblos ni la de los individuos depende de ninguno de estos factores. La salud individual es la resultante de un conglomerado de factores dentro de los cuales está el estilo de vida, la dieta, factores genéticos, factores ambientales, la responsabilidad con uno mismo, aseo, clima y ese elemento estocástico que modula todo lo existente. Por lo tanto, los gobiernos

no pueden responsabilizarse por brindar salud a un pueblo; solo pueden prometer educación, recursos, y condiciones mejoradas. Sin embargo, si algo marcha mal en la salud del individuo - y algo siempre marchará mal en sistemas tan altamente complejos - la sociedad culpa al médico o al gobierno. Estamos confundiendo la falta del éxito absoluto esperado con culpa médica. El médico no enfermó al paciente; el médico trató de devolver la función del órgano enfermo a lo más que se acerque a la normalidad. No obstante, el paciente no ve que se restauró su función de 0 a 80%; el paciente repara que no es 100%, y reprocha esta limitación al médico. En otras palabras, la expectativa es irreal, es imposible; peor aún, es ilógica.

El otro factor es el litigio. El litigio ha estado con nosotros desde siempre. Desde Génesis. Desde los cráneos fracturados en Egipto, en Africa y en Perú. Los códigos de ética se crearon para evitar que haya daño; así previenen el litigio. Los códigos de leyes se crearon para resolver el litigio. Hoy, la presión consumerista que sentimos continuamente se convierte en presión de obtener dinero con rapidez y facilidad. Se iguala la calidad de vida con el poseer bienes. Además, fabricamos un engañoso silogismo: el que logra mucho, el que crea, trabaja, contribuye, piensa, y desarrolla, tiene dinero. Luego entonces, si yo tengo dinero es porque creo, trabajo, etc. Por lo menos, así pensarán. Se les escapa la mentira envuelta, y sobretodo la negación del trabajo y la producción como elemento central de la ética social ("Who is John Galt?"). Así, algunos miembros de nuestra sociedad continuamente albergan el deseo, la obsesión por devengar dinero, del modo que sea, aún recibiendo daño. La publicidad sobre las determinaciones de corte en casos de impericia, añadida al mal consejo de algunos abogados, pone a estas personas conscientes de daño y de demandas como fuentes de dinero rápido y fácil. Es como la lotería. La gente juega a la lotería y a las demandas. El litigio de hoy no es ya el subsanar un daño o castigar una negligencia. El litigio de hoy es un negocio. Es una inversión.

Consciente o inconscientemente las cortes y los medios publicitarios han aumentado estas expectativas, dando gran publicidad a los casos notorios, a los de cuantiosas sumas, así fomentando la relación adversaria con la clase médica y perpetuando un sistema de pares que hoy es arcaico y lógicamente insostenible.

Las consecuencias las vivimos. Se han encarecido marcadamente los servicios médicos. Las profesiones que más afectadas se ven con el problema de las demandas que son aquellas disciplinas quirúrgicas que atienden trauma, se están retirando de dar servicio a trauma: si la sociedad le paga al profesional con un acto hostil como lo es una demanda, este profesional se retira de dar el servicio. Ya no es cuestión de dinero. Es que en la transacción médico-paciente, lo que el médico devenga en gran medida es satisfacción y agradecimiento. Al no tener éstos, no importa el dinero que se pague, ya no es una transacción profesional válida. Además de estas razones filosóficas sobre la transacción profesional, existe el efecto devastador que tiene una demanda sobre el profesional responsable: sobre su autoimagen, su seguridad decisional, su seguridad personal. Es un acto hostil que impacta directamente sobre su identidad propia, creando duda sobre su realidad externa tal como la ha percibido hasta ese momento.

En Puerto Rico esta crisis ha causado una sobrecarga en los servicios públicos a tal punto que se han rebasado sus capacidades de servicio, y se ha causado un sesgo tal en la casuística interna, que empeligra todos los programas de entrenamiento para los especialistas del futuro. Más aún, ha añadido marcadamente a la crisis de recursos de enfermería de Puerto Rico. Esta crisis se traduce en disminución de servicio al cerrar camas en los hospitales, y se ha visto empeorada en los hospitales de Centro Médico al saturarse los hospitales con trauma, sobre todo trauma ortopédico. Esto a su vez resulta en una disminución en otros servicios esenciales que por falta de cama o falta de sala de operaciones no se pueden atender debidamente.

Y la consecuencia peor es que gradual pero inexorablemente amenazan con salir del sistema aquellos médicos que gravitaron a él para poder expresar y realizar su sentido de compasión. Aquellos con verdadera vocación. Aquellos que hacen de una técnica una profesión. Estos a la larga serán sustituidos por personas con entrenamiento limitado, o peor aún por personas que entiendan el mismo lenguaje de litigio, de controversia, de adversariedad, y que en esencia, atiendan condiciones y no pacientes. En el ámbito académico veremos una disminución del académico-maestro-investigador ya que no encontrará satisfacción en un sistema que promueve hostilidad y miedo por sobre todos los elementos de la academia. Los facultativos de nuestras instituciones docentes gravitan a éstas por su interés en la docencia y la investigación, además del servicio especializado. Con los litigios, hoy se agudiza más el problema crónico de un sistema inclinado hacia el servicio clínico, mientras el énfasis en docencia e investigación languidece ante la urgencia del paciente críticamente enfermo, cubierto además con el negro palio de una demanda legal potencial. Se predice un éxodo de facultad académica excelente, de los líderes en educación, de las personas con estatura y visibilidad internacional. Esto causará el deterioro final de la educación y el colapso de la investigación clínica.

Yo creo que resolver la actual controversia entre los médicos y las aseguradoras es importante. Pero creo que la situación no se resolverá hasta que se lleve a cabo una reforma legal que disminuya la fascinación, casi la automaticidad de las demandas por impericia. Esto no es limitar el derecho del ciudadano a acceso a las cortes. Esto es limitar la tendencia lesiva de la sociedad de demandar automáticamente por expectativas frustradas.

Resumo las recomendaciones de muchos otros que oficial o extra-oficialmente, públicamente y en privado han sugerido cambios que de tomarse todos se convierten en reforma. Estos "muchos" incluyen médicos, universitarios, abogados, y sociólogos.

Las cuantías otorgadas en muchas ocasiones rebasan lo lógicamente cuantificable, sobre todo el renglón de daño por sufrimiento. Yo soy cirujano y mis manos son necesarias para el ejercicio de mi profesión y para mi supervivencia. Si le ocurre algo a mis manos, mis aseguradores me pagarían un máximo que está muy por debajo de lo que muchas veces se da por la pérdida de un dedo a una persona que no depende de sus manos para vivir. Simplemente no guarda proporción. Debe existir un límite y sólo en casos excepcionales, como por ejemplo tortura, se deben otorgar esas cifras. Si el daño es catastrófico y sobrepasa la cantidad razonable, un seguro de compensación administrado por el gobierno podrá subsanar parte del daño.

El médico debe responder, no su familia ni sus bienes, si se falla en su contra.

La evaluación preliminar del caso, y si se lleva a juicio, el jurado, tiene que ser por expertos. El concepto de pares genéricos está en proceso de crítica en este momento. Un cirujano, sobre todo aquel que interviene en situaciones de medicina crítica, no puede ser evaluado por personas que no tengan conocimiento de medicina crítica ya que las sutilezas de juicio en situaciones complejas tienen que ser comprendidas para poder tener todos los elementos en una decisión. A su vez, un cirujano no puede ser jurado de un biólogo molecular, de un físico o de un abogado. Simplemente no comprende la base, el sustrato sobre el cual se toman las decisiones y no puede entender el proceso decisional envuelto en una situación dada. Y es precisamente sobre este punto, sobre la diferencia entre "error de juicio" y "negligencia" que se toman determinaciones en casos de impericia. No se pueden dejar decisiones que pueden representar vida o muerte profesional de un médico en manos de personas que no pueden ni siquiera conceptualizar, cuanto menos abstraer. Debe cambiarse el sistema judicial de modo que se evalúen los casos por pares verdaderos, no solo en el juicio sino en la evaluación preliminar.

Los peritos deben ser especialistas en el campo, y deben ser pagos por la corte y no por las partes, así disminuyendo el prejuicio.

Las demandas frívolas deben ser reconocidas a tiempo y desestimadas, o aún penalizadas.

Por su parte, negligencia crasa, sobre todo si es repetida, debe ser identificada, y la práctica del profesional limitada, o aún, interrumpida. Y aquí los grupos médicos, las sociedades profesionales y las juntas acreditadoras deben ser implacables, ya que es la única forma de preservar la confianza de la sociedad.

Predigo que con una reforma como la descrita dejarían de existir las controversias presentes y futuras entre médicos y compañías; disminuirían marcadamente las resultantes crisis relacionadas con trauma tales como las crisis de ortopedia, cirugía de mano, neurocirugía, etcétera; disminuirían los costos médicos; veríamos nuevamente una medicina más compasiva y menos defensiva; y sería uno de los cambios en la filosofía política de los gobiernos que fomentarían el reentronizar en el individuo y en la sociedad la productividad y el trabajo como elementos esenciales en el propósito de la vida.

Análisis Clínico de la Eficacia del Midazolam vs. Alfentanil Intranasal como Medicación Preanestésica en Niños

Trabajo de Investigación Clínica Departamento de Anestesiología - HGR 46 IMSS Guadalajara, Jalisco

*Dr. Alejandro de la Rocha Mondragón**
*Dr. Cuauhtemoc lnzunza Salazar***
*Dra. Martha Ortega Gordo***
*Dr. Alfonso Mora Escobar***

Resumen: **Se estudiaron 70 pacientes pediátricos, programados para cirugía electiva, 28 del sexo masculino y 42 del sexo femenino, con un promedio de edad de 5.7 años, con clasificación ASA I, 60 casos y ASA II,10 casos; con peso promedio de 19.9 kgs. Se administraron vía intranasal Midazolam a 200 mcg/kg de peso a un grupo de 30 pacientes; Alfentanil a 10 mcg/kg a otro grupo de 10 pacientes y Alfentanil 20 mcg/kg a un tercer grupo de 30 pacientes. Se evaluó el estado de conciencia, al inicio, a los 2.5, 5, 7.5 y 10 minutos después de la aplicación del fármaco; además se evaluó la tolerancia de la inducción. En el grupo de Midazolam, la sedación fue mejor que en ambos grupos de Alfentanil, la separación de los padres fue fácil en 76.6% de los casos y la tolerancia a la inducción, fue adecuada en 66.6% de los casos; adecuada con persuasión en el 20% de los casos e inadecuada en el 13.3%. El Alfentanil a dosis de 10 mcg/kg, produjo cambios insignificantes y a dosis de 20 mcg/kg presentaron cambios mínimos en la sedación, la separación de los padres fue fácil en el 46.6% de los casos. La tolerancia a la inducción fue adecuada en 6.6% de los casos. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardiaca y respiratoria y ningún paciente ameritó el uso de antagonista. La comparación de estos fármacos produjo mejores resultados, con Midazolam, que con Alfentanil a las dosis utilizadas en el presente estudio. El uso de la vía intranasal con Midazolam, es una excelente alternativa como medicación preanestésica en niños.**

El manejo de la angustia del paciente pediátrico, con riesgo de daño psicológico [1-3] y secuelas psicológicas [4-5], es conocida causa de confusión y preocupación del personal médico y constituye un reto para el anestesiólogo. La edad, las características familiares, la enfermedad, el hospital, etc., contribuyen al grado de angustia. La vía oral, intramuscular y rectal, han sido usadas para medicación preanestésica, pero tienen un sin-número de desventajas[6-7]. La biodisponibilidad de los opioides y benzodiazepinas administradas por vía transmucosa han sido presentadas como similar a las mismas drogas administradas oral o intramuscularmente[6]. Evitar inyecciones dolorosas, el rápido y confiable inicio de acción, fácil forma de administración y efecto predecible, han hecho de la medicación preanestésica intranasal algo popular entre anestesiólogos y algunos padres. Trabajos previos de Henderson et al [7] y Wilton [8], han demostrado la eficacia y seguridad de la medicación preanestésica anestésica con la administración intranasal de Midazolam o Sufentanil, sin efectuar comparación directa entre los dos fármacos; Helen W. Karl et al [14] sí comparó dicha eficacia, obteniendo buenos resultados de sedación con ambos fármacos, aunque tres de los pacientes medicados con sufentanil tuvieron que recibir tratamiento con naloxona al final del procedimiento; esto y aunado con la referencia de H. Stanley [6] "La administración nasal de alfentanil puede ser mas racional que sufentanil, como medicación preanestésica de efecto rápido y de duración corta especialmente si la depresión respiratoria residual y la nausea y vómito postoperatorio deben ser minimizados o evitados".

Considerando la alta incidencia de pacientes pediátricos, entre los pacientes intervenidos quirúrgicamente y tomando en cuenta que de ellos, los de hasta 10 años de edad, entre el 90-100% son manejados con anestesia general y que todo procedimiento en ambiente extraño, con patología, sin presencia de sus padres, es contribuyente a aumentar el stress y capaz de producir daño psicológico, así como de dificultar la adecuada atención del equipo médico, aumentando en grado variable el riesgo del procedimiento anestésico quirúrgico.

La posibilidad de efectuar un estudio en un medio hospitalario, donde el 15-20% de los pacientes quirúrgicos son niños menores de 10 años, con recursos técnicos adecuados, la existencia y disponibilidad comercial de fármacos necesarios, y médicos dispuestos a efectuar evaluación clínica de la respuesta

*Anestesiólogo del Hospital General regional 46 del IMSS Guadalajara, Jalisco
**Residentes de primer año de la especialidad de anestesiología IMSS

de los pacientes a los fármacos y las atenciones del equipo médico, permitirá mejorar la calidad de la atención y la confianza de los pacientes pediátricos y sus padres.

El presente estudio compara dos fármacos, una benzodiazepina y un analgésico narcótico, administrados por vía intranasal como medicación preanestésica en niños de 6 meses a un año de edad; el Midazolam con varios estudios previos que han mostrado excelentes resultados; el Alfentanil, un opiáceo sin experiencias previas reportadas como medicación preanestésica por vía intranasal.

Material y Métodos

Después de obtener la aprobación del Comité de Investigación Clínica del Hospital y el consentimiento de los padres, se estudiaron 70 pacientes pediátricos (6 meses a 10 años de edad), 28 del sexo masculino (40%) y 42 del sexo femenino (60%), con una media aritmética de 5.7 años; pesaron de 9-33 kgs, con media aritmética de 19.9 kgs, fueron catalogados de acuerdo a la ASA como clase I, 60 pacientes y clase II, 10 pacientes.

TABLA I
UNIVERSO DE TRABAJO

VARIABLE		X	RANGO	
edad (años)		5.7	1.0	10
peso(kilos)		19.9	9.0	33
sexo	F 42			
	M 28			
estado físico		ASA I	60	
		ASA II	10	

El estudio fue realizado en el Hospital General Regional 46 del IMSS en Guadalajara, Jalisco; excluyendo pacientes intervenidos de urgencia, ASA III en adelante, menores de 6 meses y mayores de 10 años de edad, así como los que sus padres previa explicación, no autorizaron el procedimiento, también quienes presentaron antecedentes de infecciones respiratorias altas recientes o no estaba indicada la intubación traqueal.

Antes de decidir si el paciente requería medicación preanestésica, se efectuó valoración del estado de conciencia del paciente, según la siguiente escala (tabla II).

Veinte minutos antes de iniciar la inducción anestésica, se administraron vía intranasal Midazolam a 200 mcg/kg de peso a un grupo de 30 pacientes; Alfentanil a 10 mcg/kg a otro grupo de 10 pacientes y Alfentanil 20 mcg/kg a un tercer grupo de 30 pacientes, el procedimiento se realizó en presencia de los padres (52 casos) y los restantes 18 casos, por uno de los padres, previa instrucción y siempre bajo la vigilancia del anestesiólogo. Cada niño en posición supina o recostado, recibió en la mucosa de una fosa nasal, a través de una jeringa sin aguja, el fármaco y la dosis seleccionada, teniendo siempre disponible un equipo de resucitación; se repitió la valoración del estado de sedación a los 2.5, 5, 7.5 y 10 minutos después de la aplicación nasal del fármaco; se registraron además observaciones como respuesta del paciente a la separación de sus padres, cambios en la frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria.

TABLA II
ESCALA DE CONCIENCIA:

1. AGITACION: Paciente ansioso, llorando y/o junto al familiar
2. ALERTA: paciente despierto junto al familiar, pero sin llorar
3. CALMADO: sentado o acostado confortablemente con los ojos espontáneamente abiertos.
4. SOMNOLIENTO: Paciente con los ojos espontáneamente cerrados, pero que responde a estímulos pequeños.
5. DORMIDO: paciente con los ojos espontáneamente cerrados sin responder a estímulos pequeños.

La inducción anestésica, en ningún caso fue iniciada después de 20 minutos de aplicar el fármaco seleccionado y fue valorado el grado de cooperación o aceptación al procedimiento, según la siguiente clasificación (tabla III).

TABLA III
EVALUACION PREINDUCCION

ADECUADA: si el niño no opone resistencia a la colocación de la mascarilla y/o se la adosa el mismo
ADECUADA CON PERSUASION: si el niño tenia una ligera resistencia a la mascarilla, pero la acepta por medio de convencimiento verbal
INADECUADA: cuando el niño opone resistencia a la mascarilla

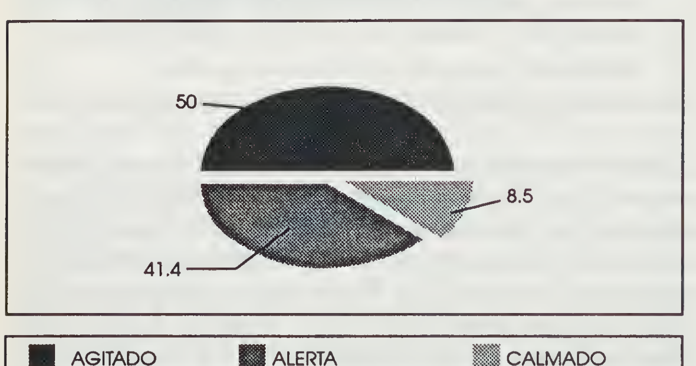
La inducción fue inhalatoria con Halotane y Oxígeno, a través de mascarilla facial. El procedimiento anestésico quirúrgico, en ninguno de los casos fue mayor a los 90 minutos de duración, con un promedio de 47 minutos. La recuperación anestésica fue calificada de acuerdo a la escala de Aldrete.

Resultados

En período preoperatorio, se observó la actitud del niño y sus padres, posteriormente iniciamos la entrevista para corroborar los datos del padecimiento motivo de la cirugía y valorar el estado de ansiedad, encontrando que en el universo de trabajo, el 50% (35) de los pacientes se encontraban agitados (15 del grupo Midazolam, 8 del grupo Alfentanil dosis de 10 mcg/kg y 12 del grupo Alfentanil dosis de 20 mcg/kg). El

41.4% (29) se encontraban alertas (13 del grupo Midazolam, 2 del grupo Alfentanil dosis de 10 mcg/kg y 14 del grupo Alfentanil dosis de 20 mcg/kg). Sólo 8.5% (6) de los pacientes se encontraban calmados, aceptando la entrevista con sus padres, en la misma se hacía énfasis en el interés del médico hacia el niño y teniendo como objetivo principal el de ganarse la confianza del mismo. Destacamos que ningún paciente se encontraba adormilado o dormido. (Gráfica I).

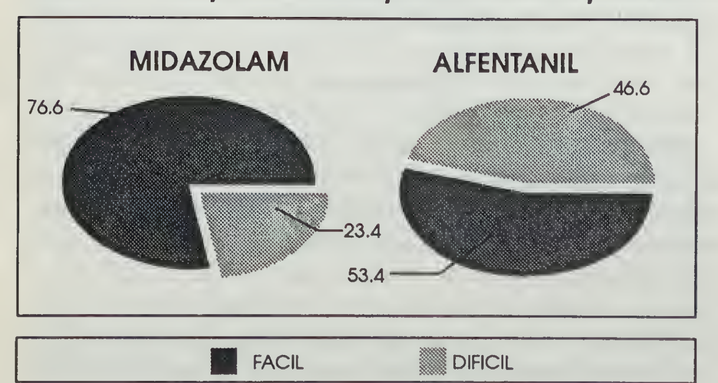
GRAFICA 1. ***Estado de conciencia inicial.***



Al decidir la aplicación del fármaco, el anestesiólogo lo aplicó a 52 pacientes y previa instrucción al familiar éstos se encargaron de la aplicación en 18 pacientes, bajo la vigilancia del médico, observándose mejor cooperación de los niños a quienes su familiar les aplicó el medicamento.

Se ajustó la dosis intranasal de Midazolam a 200 mcg/kg de peso en 30 pacientes; la de Alfentanil a 10 mcg/kg en 10 pacientes y a 20 mcg/kg en 30 pacientes. A los 2.5, 5, 7.5 y 10 minutos después de la aplicación se evaluó el grado de sedación, que arrojó los siguientes resultados: Del grupo de pacientes manejados con Midazolam (30), a los 10 minutos, ninguno de los pacientes estaba agitado; el 6.6% (2) estaban alertas pero cooperadores; el 20% (6) estaban calmados;el 63.3%(19) estaban somnolientos y 10%(3) se encontraban dormidos (gráfica 2). Esta última evaluación coincidió con la separación del niño de sus padres, por lo que podemos concluir que esta separación fue fácil en 76.6% (23) de los casos. (gráfica 3).

GRAFICA 3. ***Respuesta a la separación de los padres.***



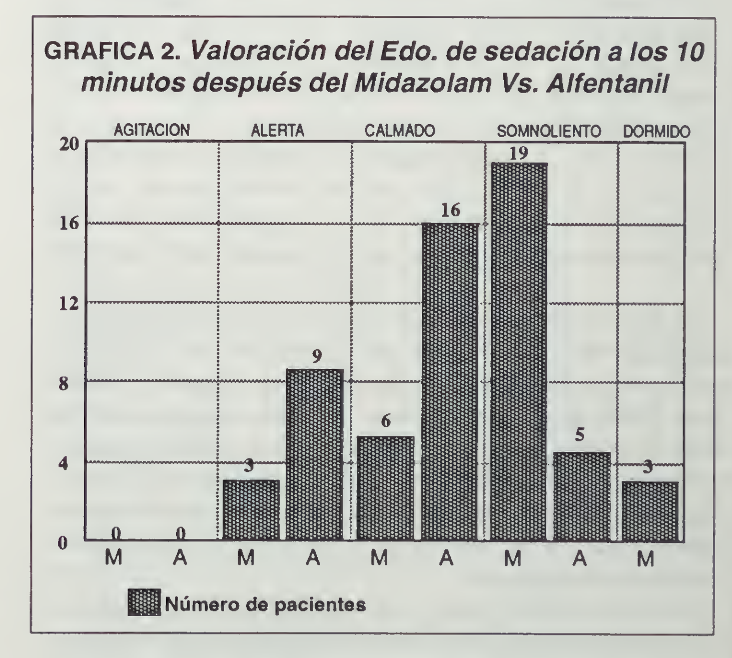
Otra evaluación fue realizada en el quirófano sin el apoyo afectivo de los padres, el niño contó con la presencia del anestesiólogo que se entrevistó con él y el anestesiólogo encargado del caso, los que en forma conjunta calificaron la respuesta del niño al efectuar la inducción inhalatoria con halotane y oxígeno a través de mascarilla facial. Del mismo grupo de pacientes manejados con Midazolam la tolerancia al procedimiento fue adecuada en 66.6% (20) de los pacientes; adecuada con persuasión en 20% (6) de los pacientes; inadecuada en el 13.3% (4) pacientes, (gráfica 4).

No hubo modificaciones significativas en la frecuencia cardíaca, ni en la frecuencia respiratoria, la recuperación en sala de quirófanos fue valorada con la escala de Aldrete, con los siguientes resultados:

Aldrete de 10 en el 9.9%(3).
Aldrete de 9 en el 76.6% (23)
Aldrete de 8 en el 13.3% (4)

En el grupo de pacientes a quienes se les administraron Alfentanil a dosis de 10 mcg/kg de peso, los cambios en la sedación fueron insignificantes, motivo por el cual se abandonó el manejo después de 10 pacientes, procediéndose a administrar dosis de 20 mcg/kg de peso a un grupo de 30 pacientes, presentando las siguientes modificaciones: a los 10 minutos no había pacientes agitados; 30% (9) estaban alertas; 53.3% (16) estaban calmados; 16.6% (5) estaban somnolientos y ninguno se durmió, (gráfica 2).

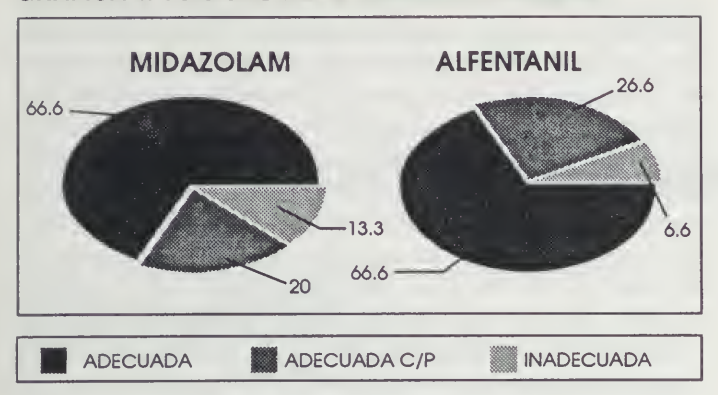
GRAFICA 2. ***Valoración del Edo. de sedación a los 10 minutos después del Midazolam Vs. Alfentanil***



La separación del niño de sus padres en 46,6% (14) de los casos fue fácil, (gráfica 3) y la respuesta del niño al efectuar la inducción fue adecuada en el 6.6% (2) de los pacientes, adecuada con persuasión en 26.6% (8) de los niños, e inadecuada en 66.6% (20) niños, (gráfica 4)

No hubo modificaciones significativas en la frecuencia cardíaca ni en la frecuencia respiratoria; la recuperación al salir del quirófano, valorada de acuerdo a la escala de Aldrete, fue la siguiente:

GRAFICA 4. ***Tolerancia a la inducción inhalada.***



Aldrete de 10 en el 20% (6)
Aldrete de 9, en el 60% (18)
Aldrete de 8 en el 20% (6)

No hubo pacientes que ameritaran la administración de antagonista para revertir efectos de Alfentanil. 16 pacientes manejados con Midazolam refirieron sabor desagradable (amargo). El tiempo quirúrgico promedio fue de 47 minutos. La recuperación postoperatoria inmediata fue más tranquila en los pacientes del grupo Midazolam.

Discusión

Desde 1960 Mushin[16] describió los objetivos de la medicación preanestésica: Disminuir la ansiedad, los requerimientos anestésicos, proporcionar analgesia, reducir la salivación. En la actualidad, la disminución de la ansiedad continúa siendo uno de los principales objetivos, lo que se logra con fármacos específicos.

En los niños el temor y la falta de información hace que se incremente la ansiedad y existe la posibilidad de complicaciones postoperatorias, que pueden incluir trastornos de la conducta, por lo que el anestesiólogo debe conocer las características del desarrollo psicológico en las diferentes edades[15].

Con el empleo de la benzodiazepinas, se ha logrado disminuir la ansiedad en el paciente quirúrgico. El Midazolam se ha empleado con esta finalidad, utilizándose diversas vías para su administración, teniéndose como alternativa la vía intranasal[17].

Tradicionalmente los fármacos administrados por vía intranasal, se emplean para tener efecto a nivel local, sin embargo esta vía proporciona una forma adecuada para administración de fármacos que tienen efecto sistémico.

Consideramos que:

1. El Alfentanil, un opiáceo sin experiencia previas reportadas como medicación preanestésica por vía intranasal, mostró poca eficacia para la sedación, a las dosis utilizadas en el presente estudio. Por lo que sugerimos la posibilidad de efectuar un estudio subsecuente utilizándolo a dosis mayores.
2. El Midazolam por vía intranasal, es una excelente alternativa en la medicación preanestésica para el paciente pediátrico.
3. La dosis de Midazolam 200 mcg/kg de peso permite que el paciente, pueda ser fácilmente separado de sus familiares a los 10 minutos de su aplicación.
4. El empleo de Midazolam, aumenta la tolerancia a la inducción con gases administrados a través de mascarilla facial.
5. Alfentanil y Midazolam a las dosis utilizadas en este estudio son bien toleradas por el paciente y no ocasionan alteraciones cardiovasculares o lesión de la mucosa nasal, aunque debe vigilarse siempre la posibilidad de depresión respiratoria.
6. No influyen en el tiempo de recuperación postanestésica.

Bibliografía:

1. **Freeman A, Bachman L**; Pediatric Anesthesia: An evaluation of preoperative medication. Anesth. Analg. 38:429437,1959.
2. **Stewart D**: Psichological preparation and premedication, Pediatric Anesthesia - edited by Gregory G.A. New York, Churchill livingstone 1989, pp 523-538.
3. **Padfield N.L., Twohig MM.C.D., Fracer A.C.L.**: Temazepam and Trimepazine compared with placebo as premedication in children. Br.J. Anaesth. 58:487-493, 1986.
4. **Laycock GJA, Mac Nicol R.L.**: Hipoxaemia during induction of anaesthesia: an audit of children who underwent general anaesthesia for routine elective surgery. Anaesthesia 43:981-984,1988.
5. **Raftery S.Warde D**: Oxigen saturation during inhalation induction with halotane and isoflurane in children: Effect of premedication with rectal Thiopentone. Br. J. Anaesth 64:167-169,1990.
6. **Stanley TH**: New routes of administration and new delivery sistems of anaesthestics (editorial) Anesthesiology 68:663-667, 1988.
7. **Henderson JM, Brodsky DA, Fisher DM**: Preinduction of anaesthesia in pediatric patients with nasaly administered sufentanil. Anesthesiology 68:671-675,1988.
8. **Wilton NCT Leigh J.Rosen DR**: Preanesthetic sedation of preschool using intranasal midazolam. Anesthesiology 69:972-975,1988.
9. **Aldrete JA., Kroulik D**: Postanesthesic recovery score. Anesth. analg.49:924-934,1970.
10. **L. Aguilera**: Midazolam una benzodiazepina diferente (editorial). Rev. esp. anestesiol. reanim. 38:1, 1991.
11. **Willem Meuldermans, Et al**: Alfentanil Pharmacokinetics and metabolism in humans. Anesthesiology 69:527-534,1988
12. **P. de Santos, E.chabas**: Comparación de la premedicación con midazolam por vía intramuscular o intranasal en niños. Rev. esp. anestesiol. reanim; 38:12-15,1991
13. **Hilda C. Lara, Guillermo Arechiga, Alfonso Suárez**: Midazolam intranasal como premedicación anestésica en niños. Rev. anestesia en mexico vol IV num 1 enero febrero,1992
14. **Helen W Karl** et al: comparison of the safety and eficacy of intranasal midazolam or sufentanil for preinduction of anaesthesia in pediatrics patients: Anesthesiology 76:209-215, 1992
15. **Warner E.A. Jeffrey N. A.** Sedación preoperatoria en niños, **Braddy LL, Brian S.R.** Ediciones Dogma, Decisiones en anestesia. **B.C Decker Inc**, Philadelphia and Toronto 1988.
16. **Mushin WW**. Administration of drugs before anaesthesia. Br. M.J.1960; 1:1558-1560.
17. **Rally E.E.**: Intranasal Opiates; Old route for new drugs. Can J anaesth 1989; 36:491-493.

Streptococcal Pharyngitis Diagnosis, Management and Cost Effectiveness: A Review

Juan M. Aranda Amador, M.D.
Carlos H Ramírez Ronda, M.D., FACP

Summary: **The resurgence of acute rheumatic fever has emphasized the diagnosis and management of streptococcal pharyngitis. A review of the literature reveals rapid antigen test technology to have low sensitivity. When this test is combined with throat cultures a diagnostic strategy develops that is cost effective and increases treatment rates. Penicillin remains the drug of choice for treatment of streptococcal pharyngitis while erythromycin is used for patients who are allergic to penicillin. Studies with clindamycin, cefadroxil and penicillin plus rifampin show promising results.**

Introduction

Over the last forty years, much information has been provided about the etiology, diagnosis and management of streptococcal pharyngitis. The introduction of the penicillins in the 1950's and the use of throat culture in the office settings has led to successful identification and treatment of pharyngitis secondary to Group A Beta-hemolytic streptococci (GABHS). The adequate control of streptococcal infections was followed by a dramatic decline in its most common nonsuppurative complication, rheumatic fever. These trends began to decline in the 1970's with the emergence of the streptococcal carrier state and the increase of bacteriologic failure rate after antibiotic therapy.

The addition of new antibiotic therapies and the development of rapid diagnostic test led to a change in the clinician approach to managing pharyngitis. This has caused controversy creating a wide range of practice patterns. The net results have been an increase of rheumatic fever in the United States from 1980 to 1990(1). These findings are of great concern and warrants a reevaluation of the diagnosis and management of group A Beta hemolytic streptococcal pharyngitis.

Diagnosis

The recognition of streptococcal pharyngitis begins in the office setting with the patients clinical symptoms. These symptoms include sudden onset of fever, sore throat, headache, nausea, vomiting, pharyngeal erythema, tonsilar hyperthropy and tender enlarged cervical nodes (2). Usually absent are symptoms of cough, rhinorrhea, coryza and hoarseness. The peak season is late Winter early Spring and it is commonly found in children from 5 to 11 y/o (2). These symptoms suggest GABHS pharyngitis. Unfortunately, these clinical and epidemiologic findings alone cannot distinguish streptococcal from viral pharyngitis with enough precision. Thus, diagnosis of GABHS pharyngitis has traditionally required the use of throat cultures. The use of a throat swab cultured on sheep blood agar plates with 0.04 units bacitracin disk (2) has been incorporated in the physician office as a means of diagnosis for GABHS pharyngitis. However, with the increased reoccurrence of rheumatic fever, studies have begun to question the limitations cultures as a primary diagnostic tool.

The obvious disadvantage of throat cultures for diagnosis is the 24 to 48 hours wait for culture results. This leads to unnecessary presumptive therapy and a follow up visit. Recently, studies demonstrated a disagreement between duplicate throat cultures obtained at the time of the initial visit (2). Data suggest that "the discordance rate may be as high as 20%, but only about 1 in 10 patients with GABHS in the upper respiratory tract would be missed if a single throat cultures were performed" (2). A study by Moffet (2) showed that 11 of 306 patients (3.6%) with negative throat culture and no antibiotic therapy had a significant rise in anti streptolysin O titer. This suggested that few infection of GABHS had been missed by a single throat culture.

Some explanations for these high discordance rates

Infectious Diseases Research Lab., Department of Medicine
San Juan VA Medical Center and Infectious Diseases Division
University of P.R. School of Medicine
One Veterans Plaza (111) San Juan, P.R. 00927-5800 Revised 7/27/93

include the streptococcal carrier state and the lack of training that is required by office personnel to properly obtain and analize throat cultures. The patient who is a chronic asymptomatic carrier of GABHS can produce a positive throat culture. They do not serve as a source of infection or show increase risk for development of acute rheumatic fever. They also show no increased in ASO titer. If they develop a viral pharyngitis they can be easily confused as a case of acute streptococcal throat. The throat culture has not been able to distinguish the two cases. Training and experience of individuals processing cultures is the key to successful recovery of GABHS. The inability of nonlaboratorians in the typical office setting to distinguish from alpha-hemolisis Beta-hemolysis decreases the accuracy of throat cultures. Much debate has occurred about how the throat swab and proper streaking of plates are carried out. Ross (4) reported that S. pyogenes does not have uniform distribution and that specimens should be obtained from the right tonsil/fossa, right arch, uvula, left arch and tonsil/fossa. Proper swabbing in these areas is necessary to prevent false negative results. There is conflict about which atmosphere of incubation (aerobic, 5%. C02, or anaerobic) is best for the optimum growth and identification. Some studies have shown higher isolation rate of GABHS from throat culture when anaerobic conditions are used (2). At the same time, anaerobic conditions have also led to higher isolation of non GABHS and thus causing a greater need for subculturing. Further studies are needed to evaluate this.

Finally, controversy exists with the use of inhibitory media. In a study by Tolliver and colleagues (5), they reported increased sensitivity of GABHS detection in sheep blood agar containing 1.25 ug/ml trimethoprim/ 23.75 ug.ml sulfamethoxazole compared to conventional sheep blood agar. Other studies, such as Dykstra et al. (4) reported the SBA trimethoprim-sulfamethoxazole might be expected to miss as much as 16% of S. pyogenes in throat culture. In conclusion, the multiple variables that exist with the throat culture cause imperfection in its use as a diagnostic tool.

In recent years, the development of commercial rapid strep tests has allowed the physician to make a quick diagnosis of GABHS. This new rapid test depends on latex agglutination and enzyme technology. This test uses enzyme or chemicals to extract the group A antigen from throat swab specimen and when combined with antibody coated Latex beads, agglutination indicates the presence of Group A Strep (6). This method offers clear advantages as the results are available at the time when the patient is first seen. Treatment can be started at an early stage with reduction in symptoms and contagiousness. Though the advantages of this test seem impressive, it is important to note that the traditional 24 to 48 hours delay in starting antibiotic therapy does not reduce the effectiveness of preventing acute rheumatic fever (2).

Clinical data has established that the sensitivity in the pediatric office setting is from 60 to 80% when compared to blood agar cultures (7). This implies a 20 to 40% false negative rate which is unacceptable to prevent occurrence of rheumatic fever. Results by Lieu et al.(6) demonstrated that 26% of patients with negative latex agglutination had growth on culture of paired specimen. They reported a rapid test sensitivity of 44.9% which was much lower than previous studies. Interestingly, these studies presented a treatment rate of 84% for cases detected only by cultures (6). They concluded that rapid antigen test had low sensitivity but that in addition to throat culture it could significantly increased treatment rate. However, White et al. (3) reported a 10% diagnostic failure rate using a rapid antigen test with a back up throat culture. This indicated that precaution must be taken since "neither rapid strep test alone nor rapid strep test with a single back up culture assures the accurate detection of all GABHS pharyngitis" (3).

It is important at this point to clarify that elevated anti streptolysin O titers are not diagnostic of streptococcal pharyngitis. They serve to confirm recent infection in up to 80% patients with acute rheumatic fever (2).

The absence of clinical symptoms and special considerations allow the physician to safely not culture patients with low probability of acute streptococcal pharyngitis. This will decrease the detection of streptococcal carrier. If the patients clinical symptoms are suggestive of GABHS a rapid strep test is performed. A negative rapid antigen test must be followed by a throat culture because the sensitivity is not sufficiently high. Thus, the combination of rapid strep test and throat culture provide a quick diagnostic strategy that retains sensitivity. This allow for adequate therapy of GABHS pharyngitis thus preventing rheumatic fever.

Management

Since the 1950's, penicillin has remained the drug of choice for the treatment of GABHS pharyngitis. It is inexpensive, produces fewer untoward reactions than other antibiotics and most strain of GABHS are sensitive to it, thus offering effective treatment (9). Most of the clinical studies have been directed toward defining the optimum dose, preparation, route of administration, dosing interval and duration of therapy.

Throughout the last four decades the American Heart Association has recommended the use of i.m. 600,000 to 1,200,000 units of benzathine Penicillin G (1) as the drug of choice for treatment of GABHS pharyngitis and thus prevention of rheumatic fever. It should be used when the patients compliance is of concern or in areas of high incidence of rheumatic fever. The combination of 900,000 units benzathine Pen G with 300,000 units Pen G procaine reduces pain at the site of injection and still provide sufficient quantity of ben Pen G (9) to have optimum treatment.

With the increase incidence of rheumatic fever in the 1980's, studies have focused on the reasons for increased bacteriologic treatment failure after antibiotic therapy. Feldman et al.(10) measured the rate of streptococcal eradication after i.m. benzathine Pen G in 66 children with GABHS pharynitis in a 3 to 6 weeks follow up visit. The study reported treatment failure in 8 children (12%). This result was consistent with nine previous studies where failure rates exceeded 10% (10). The **explanation for** these results included the presence of asymptomatic streptococcal carrier although 5 of 8 patients presented increased ASO titer indicating acute infection. Also, the possibility of Beta lactamase production by aerobic and anaerobic flora or tolerant GABHS could not be ruled out.

Alternatives to benzathine penicillin G include oral Penicillin V 3 to 4 times a day (9). Compliance with oral ben Penicillin achieve similar treatment result to those or Ben Pen G. (9). Studies with oral Penicillin V have involved the dosage interval and length of therapy. Gerber and colleagues (11) reported two daily doses of Penicillin V to be as effective as three daily doses in treatment of GABHS. However, the treatment failure rate was higher for the twice daily therapy (28.5%) compared to three times a day (18%). Gerber also compared Penicillin V therapy of five to ten days treatment (12). The ten day trial had significant fewer treatment failure (6%) compared to 18% treatment failure of the five days therapy. Thus, it can be concluded that the optimum therapy involves Penicillin V 250 mg, three to four times daily for ten days.

For patients who are allergic to penicillin, erythromycin has been shown to be as effective as oral penicillin except in areas with high incidence of erythromycin-resistant streptococcal infections (9). The estolate ester of erythromycin produce higher blood levels and at a dosage of 20 to 40 mg/kg per day in 2 to 4 doses for 10 days. It is considered the first alternative to Pen V for oral treatment of pharyngitis (9).

Several studies have also suggested lincomycin and clindamycin for eradicating group A streptococci from throats of children. In a study realized by Foote et al. (13) Fifty patients scheduled for an elective tonsillectomy due to recurrent GABHS were treated with either phenoxymethyl penicillin or clindamycin. GABHS were isolated from 4 to 11 patients (36%) treated with penicillin compared to none of the 22 patients with clyndamycin. Ten of the 22 patients treated with clindamycin were under 12 year old illustrating the efficacy of clindamycin therapy in streptococcal pharyngitis specially in patient under 12. Cephalosporin have also been used with success in the treatment of streptococcal pharyngitis. Gerber (14) reported a bacteriologic failure rate of 2% in patients taking cefadroxil 30 mg/kg once daily for 10 days in comparison with 6% failure rate in patients receiving Penicillin V 250 mg three times a day. A study was reported in 1985 by Chaudhary and colleagues (15) comparing treatment with 80,000 u/kg/day Penicillin V for 10 days with treatment of Penicillin V for the same duration plus 20 mg/kg/day rifampin added for the last four days. The results showed a failure rate in 11 of 39 patients treated with penicillin alone compared to no bacteriologic failure rate in 40 patients treated with penicillin and rifampin for the last four days.

Cost Effectiveness

Cost effective studies are important when discussing GABHS pharyngitis because of the complication of rheumatic fever. Its adequate treatment can prevent development of rheumatic fever thus reducing morbidity, mortality and its consequent economic impact.

Tompkins and colleagues (16) analyzed the cost effectiveness of GABHS pharyngitis management. They studied the use of oral Penicillin V and benzathine Penicillin G in both epidemic and endemic areas. They compared three penicillin strategies which included treating GABHS positive throat cultures, treating all patients and no treatment. They calculated probabilities and outcome values from published data. Outcomes included incidence of rheumatic fever, allergic reactions and their estimated cost figures. This data suggested that treating all patients in both endemic and epidemic areas was more effective and cost less per patient in preventing rheumatic fever. Treating all patient resulted in 40% fewer cases of rheumatic fever and a 32 to 35 % reduction in cost compared to treating patients with positive throat cultures in epidemic areas (16). Tompkins concluded that in epidemic areas all patients with pharyngitis should be treated with penicillin. In endemic areas the cost effectiveness penicillin strategy for a patient population was found to depend on throat cultures rate. If the throat culture rate was $\geq 30\%$, immediate treatment was justified without throat culture. Rates of <5% required no intervention. 5 to 30% required treatment after a positive throat culture.

Lieu (17) discussed the cost effectiveness of four strategies for management of pharyngitis. They compared treating all patients, antigen test alone, culture alone and antigen test plus culture. This study differed from Tompkins in that it included the options of using a rapid test for diagnosis. It also allowed variability in rates of return for treatment following diagnosis by throat culture. The study provided estimates of disease prevalence, treatment rates after positive test results, rates of complication for treated vs. untreated, rates of antibiotic complications and direct dollar cost of diagnosis and therapy. The study concluded that antigen test plus culture was the most cost-effective alternative for evaluating GABHS. If only short term benefits and cost were considered, the antigen test was the most cost effective if its test sensitivity was ≥ 0.72 (17). The lower the antigen test

sensitivity the greater the antigen test plus culture cost-effectiveness in detecting patients cases. With the treat all strategy most streptococcal complications were prevented with at least short term dollar cost, but a high rate of allergic reactions occurred. This study also showed the dependence upon test sensitivity and follow up rate. The antigen test offers greater compliance with treatment at the expense of less sensitivity.

The throat culture offers greater sensitivity at the expense of compliance. Although sensitivity and follow up rates differ among populations, the results dictate the combination of antigen test plus culture to have an optimum, constant, overall sensitivity.

Conclusions

The increase in incidence of rheumatic fever has drawn attention to the diagnostic and therapeutic strategies of streptococcal pharyngitis. Antigen detection technology has forced a change in the use of throat culture as the principal diagnostic tool. This test allows for a quick diagnosis, but its sensitivity values are not sufficient to reduce the false negative rate. Combination of the patients clinical symptoms with the use of rapid antigen test and throat culture provide a strategy with a quick diagnostic capability and still retains adequate sensitivity.

The principle therapeutic strategy for GABHS pharyngitis is the use of oral Penicillin V 250 mg 3-4 times daily for 10 days. If the patient is allergic to penicillin then erythromycin 20 mg/kg per day in three divided doses for 10 days (9) can be given. In areas where the incidence of rheumatic fever is increasing or if the patient compliance is of concern then I.M. benathine penicillin G should be given in doses of 600,000 to 1,2000,000 units. The combination of benzathine penicillin with penicillin G procaine can be used to reduce painful injections. Studies with clindamycin, cefadroxil and penicillin with rifampin have shown promising results in removing GABHS from the upper respiratory tract.

Cost effective studies have shown that proper diagnosis and management can avoid not only the clinical complications of GABHS pharyngitis but also its economic impact. Increased awareness and education by the medical community can control GABHS pharyngitis reducing the incidence of rheumatic fever.

Resumen: **El aumento de fiebre reúmatica ha puesto énfasis en el diagnóstico y manejo de faringitis por estreptococos. Una revisión de la literatura revela que la prueba de aglutación rápida de látex posee una sensitividad baja. Cuando esta prueba se combina con cultivos de la garganta se desarrolla una estrategia de diagnóstico que es costo efectiva y además, aumenta la efectividad del tratamiento. Actualmente, la penicilina es el medicamento de elección para el tratamiento de faringitis estreptocócica. Eritromicina es utilizada cuando el paciente es alérgico a penicilina. Los estudios realizados con clindamicina, cefadroxil y penicilina con rifampin muestran resultados muy prometedores.**

References:

1. **Tanz, R.R. Shulman, S.T.** Streptococcal pharyngitis: What's new?. Postgrad. Med. 84 (1), 1988:203-214
2. **Klein, J.O., Collins, T.L.** Diagnosis of Streptococcal Pharyngitis, Proceeding of a Symposium. Pediatr. Infect. Dis. J., 8 (11), 1989: 813-833.
3. **White, M.C., Harris, M.R., Weir, M.R., Gonzalez, I., Bass, J.W.** Streptococcal pharyngitis: Comparison of latex agglutination and throat culture. Clin. Pediatr. 27 (9), 1988: 431-434.
4. **Kellogg, J.A., Manzella, J.P.** Detection of group A streptococci in the laboratory or physician's office. JAMA 255(19), 1986:2638-2642.
5. **Tolliver, P.R., Roe, M.H., Todd, J.K.** Detection of group A streptococcus: Comparison of solid and liquid culture media with and without selective antibiotics. Pediatr. Infect. Dis. J. 6(6), 1987:515-519.
6. **Lieu, T.A., Fleisher, G.R., Sanford Schawrtz, J.** Clinical Performance and effect on treatment rates of latex agglutination testing for streptococcal pharyngitis in an emergency department. Pediatr. Infect. Dis. J. 5(6), 1986: 655-659.
7. **Steele, R.W.** Home diagnosis of streptococcal pharyngitis: moving the art in which direction? Pediatr. Infect. Dis. J. 8(12), 1989: 839-842.
8. **Radetsky, M., Solomon, J.A., Todd, J.K.** Identification of streptococcal pharyngitis in the office laboratory: Reassessment of new technology. Pediatr. 110 (5), 1987: 783-787.
9. **Bass, J.W.** Treatment of Streptococcal Pharyngitis Revisited. JAMA. 256(6), 1986:740-743.
10. **Feldman, S., Bisno, A.L., Lott L., Dodge, R., Jackson, R.E.** Efficacy of benzathine penicillin G in group A streptococcal pharyngitis: Reevaluation. J. Pediatr. 110(5), 1987:783-787.
11. **Gerber, M.A., Spadaccini, L.J., Wright, L.L., Deutsch, L., Kaplan, E.L.** Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. AJDC. 139, 1985:1145-1148.
12. **Gerber, M.A., Randolph, M.F., Chanatry, Wright, L.L., De Meo, K., Kaplan, E.L.** Five vs. ten days penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. AJDC 141, 1987:224-227.
13. **Foote, P.A., Jr., Brook, I.** Penicillin and clindamycin therapy in recurrent tonsillitis. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 115, 1989:856-859.
14. **Gerber, M.A., Randolph, M.F., Chanatry, J., Wright, L.L., Anderson, L.R., Kaplan, E.L.** Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil. J. Pediatr. 109(3), 1986:531-537.
15. **Chaudhary, S., Bilinsky, S.A., Hennessy, J.L., Soler, S.M., Wallace, S.E., Schacht, C.M., Bisno, A.L.** Penicillin V and rifampin for the treatment of group streptococcal pharyngitis: A randomized trial of 10 days penicillin vs. 10 days penicillin with rifampin during the final 4 days of therapy. J. Pediatr. 106(3), 1985:481-486.
16. **Tompkins, R.K., Burnes, D.C., Cable, W.E.** An analysis of the cost-effectiveness of pharyngitis management and acute rheumatic fever prevention. Ann. Int. Med. 86(4),1977:481-492.
17. **Lieu, T.A., Fleisher, G.R., Schwartz, J.S.** Cost Effectiveness of Rapid Latex Agglutination Testing and Throat Culture for Streptococcal Pharyngitis. Pediatrics, 85(3), 1990: 246-254.

Artículos Originales:

Thyroid Insufficiency and Alzheimer's Disease: A personal hypothesis

Guillermo Picó-Santiago, M.D.

Summary: **Alzheimer's disease is characterized by amyloid deposits in the brain, the cause of which is presently unknown. Based in part on my observations 30 years ago of localized amyloid tumors in the conjunctiva of hypothyroid patients, as well as laboratory studies linking thyroid levels and amyloidosis in mice, I propose the possibility that these amyloid plaques are the end product of myxedematous infiltration resulting from insufficient thyroid hormone or its tissue active form. A preliminary study involving thyroid administration in at risk families or early cases to test prevention or reversal may be warranted.**

Key Words: Alzheimer's disease, amyloid, hypothyroidism, myxedema.

Alzheimer's disease is a not uncommon disorder in the aging population, with an estimated two to four million patients in the United States.[1] This degenerative condition is thought to be characterized by the deposition of amyloid plaques within and between the neural cells in the brain, leading to cell death, gradual mental deterioration, and finally the death of the patient. It is thought to be inherited as an autosomal dominant, and abnormal changes in certain chromosomes have been reported.[2] No effective treatment has been identified.

Amyloid substance consists of proteins and mucopolysaccharides of the chondroitin sulfate type. Amyloid deposits display metachromatic staining, with occasional false (paramyloid) reactions. Amyloidosis occurs in many parts of the body; the clinical manifestations depend on the extent of the deposition and the organs involved.

More than 30 years ago, I published a description of two cases of localized amyloid tumors in the conjunctiva.[3,4] Both patients also showed clinical and laboratory evidence of primary hypothyroidism. As a result of my review of the literature of myxedematous infiltrations in hypothyroidism at that time, I formulated the idea that the so-called amyloid product may be the result of myxedematous infiltration that changes in concentration and chemical composition and, in so doing, acquires the staining properties that identify it as amyloid. Lately, I have begun to consider whether this theory could be extended as a possible explanation for the development of amyloid deposits in Alzheimer's disease.

It has been shown that, in both primary and secondary generalized myxedema, the thickening of the skin is not a true edema, but is caused by the extracellular deposition of metachromatically staining mucinous material in the dermis. This mucinous material, consisting of acid mucopolysaccharides and protein, has been reported to disappear in patients given 120 to 180 mg of desiccated thyroid daily for six to eight weeks.[5] The authors of this report concluded that the myxedematous process is most likely initiated by a deficiency of thyroid hormone (or its tissue active form) at the periphery.

Another link between thyroid status and amyloid deposition was demonstrated in unpublished experimental studies by Dr. Carmen B. Casas, of the Department of Physiology, University of Puerto Rico School of Medicine, in San Juan. She found that more than 80% of inbred mice chronically treated with thiourea, thiouracil, and propylthiouracil showed generalized amyloidosis, regardless of sex or whether the gonads were intact in situ. She also found evidence of colloid goiter, which indicates that the thyroid was inhibited by the chronic therapy. Additionally, when the thyroid gland was completely destroyed by radioactive iodine (^{131}I), the animals that survived the radiation by 12 months or more consistently showed generalized amyloidosis. Similarly, in an early review of the literature on primary amyloidosis, Symmers[6] recalled the clinical and experimental studies of Perasalo and Latvalahti, in which thyroidectomy was associated with the development of amyloidosis and tnyroid extract appeared to inhibit the effect.

Studies of pretibial myxedema and of malignant exophthalmos after thyroidectomy for thyrotoxicosis

Presented in part at the Fifth Centennial Congress of Ophthalmology and Silver Anniversary of the Basic Course in Ophthalmology, June 2-8, 1992, Mayagüez, Puerto Rico

Correspondence to Dr. Guillermo Picó-Santiago,
1475 Wilson Avenue, Santurce, Puerto Rico 00907 - Telephone: 809-728-4965 • Telefax : 809-726-3261

have found extracellular deposits of metachromatic stalning material compatible with the histologic and chemical composition of amyloid, in the skin of the leg and the orbit, respectively. However, thyroid medication usually has no effect on these lesions. Also, localized changes in amyloidosis may be observed in euthyroid patients, with normal thyroid tests.

The sum of the observations reported here suggest to me that amyloid deposition may be the end point of abnormal local metabolism that results from a deficiency of thyroxin, and that the amyloid plaques of Alzheimer's disease may be the product of such abnormal metabolism in the brain produced by a generalized or localized abnormality in thyroid function. In other words, myxedematous infiltrations occur first in the brains of Alzheimer's victims, and are gradually transformed into the amyloid deposits that cause the devastating neurological deterioration.

Some possible approaches to therapy based on this hypothesis include large amounts of thyroxin, even for euthyroid patients, to see if the development of the lesions can be arrested, if not reversed, and prophylactic thyroid medication for patients with a familial history of Alzheimer's disease.

Certainly, the laboratory and clinical evaluation of this hypothesis would require cooperative efforts among endocrinologists, neurologist, internists, family physicians, pathologists, biochemists, and others. Experimental work inanimals would be needed to determine the effect of thyroid on early stayes of induced hypothyroidism and amyloidosis in the brain. There is also considerable hope for investigation of the chromosomal abnormality, probably on chromosome 21, whether in terms of gene replacement sometime in the future, or therapeutic replacement of possible gene products. Nevertheless, the relationship between thyroid metabolism and Alzheimer's disease should be considered and may deserve further investigation in the search for a therapeutic approach to this devastating disorder.

Resumen: **La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por depósitos de amiloide en el cerebro, cuya causa es desconocida hasta el presente. Basado en parte en mis observaciones de hace 30 años de tumores localizados de amiloide en la conjuntiva de pacientes con hipotiroidismo, al igual que el trabajo de laboratorio relacionando deficiencias de tiroide y amiloidosis con ratones, yo propongo la posibilidad que estos depósitos de amiloide son el producto final de infiltraciones mixidematosa que resulta de insuficiencia de la hormona de la tiroide o de su forma activa a nivel del tejido. Un estudio preliminar que envuelva administración de tiroide a familias de alto riesgo hereditario o en casos tempranos para probar prevención o curación puede estar justificado.**

Palabras clave: La enfermedad de Alzheimer, amiloide, hipotiroidismo, mixedema.

References:

1. **Yankner BA, Mesulam M-M.** B-Amyloid and the pathogenesis of Alzheimer's disease. N Engl J Med. 1991;325:1849-1857.
2. **Breitner JCS.** Clinical genetics and genetic counseling in Alzheimer disease. Ann Intern Med. 1991;115:601-606.
3. **Picó G.** Chronic pseudotumoral edema of the conjunctiva of possible myxedematous and amyloid origin: with report of two cases. Am J Ophthalmol. 1961;52:901-913.
4. **Picó G.** Chronic pseudotumoral edema of the conjunctiva of possible myxedematous and amyloid origin: with report of two cases. Trans Am Ophthalmol Soc. 1960;58:132-154.
5. **Gabrilove JL, Ludwig AW.** The histogenesis of myxedema. J Clin Endocrinol. 1957;17:925-932.
6. **Symmers W St C.** Primary amyloidosis: a review. J Clin Pathol. 1956;9:187-211.

BOLETIN

ASOCIACION MEDICA de Puerto Rico

VOLUMEN 84 • ENERO A DICIEMBRE DE 1992 • NUMS. 1 - 12



CONTENIDO
Volumen 84

ENERO:

FEBRERO:

INDICE DE AUTORES
Volumen 84

INDICE DE MATERIAS
Volumen 84





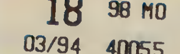
La salud de Puerto Rico es nuestra misión común.

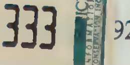
Triple-S y la Asociación Médica de Puerto Rico
laboran unidos por la salud de nuestro pueblo.
Nuestra misión común de servirle a
la comunidad es un compromiso que renovamos
día a día con dedicación y empeño.



SEGUROS DE SERVICIO DE SALUD DE PUERTO RICO, INC.

Sometido al Comisionado de Segu





92.